Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß des Östriols auf die orale Schleimhaut beim Syndrom "Brennender Mund"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Pielsticker
aus Bielefeld

1983

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Frauenklinik der Universität Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

Vergleichende Untersuchungen über den Einfluß des Östriols auf die orale Schleimhaut beim Syndrom "Brennender Mund"

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Wolfgang Pielsticker
aus Bielefeld

1983

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. A. E. Schindler
2. Berichterstatter:	Professor Dr. E. Körber

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
2.	LITERATURÜBERSICHT	3
2.1.1.	Begriffsbestimmung	3
2.1.2.	Verteilung des Patientengutes	4
2.1.3.	Symptomatik des Syndromes "Brennender Mund"	5
2.1.4.	Ätiologie des Syndromes "Brennender Mund"	6
2.1.5.	Therapeutisches Vorgehen beim Syndrom "Brennender Mund"	10
2.2.	Die orale Schleimhaut	11
2.2.1.	Histologischer Aufbau der Mundschleimhaut	11
2.2.2.	Die Zytologie der Mundhöhle	12
2.2.3.	Abstrich- und Färbemethoden	16
2.3.	Die Hormone	18
2.3.1.	FSH, LH, Prolactin	18
2.3.2.	Die Östrogene	20
2.4.	Die Wirkung der Hormone auf die orale Schleimhaut	22
3.	EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND METHODIK	32
3.1.	Auswahl und Verteilung des Patientengutes	32
3.2.	Zytologische Untersuchungen und Auswertung	34
3.3.	Serumgehaltsbestimmung von E2, LTH, FSH, LH und Auswertung	42
3.4.	Statistik	47
4.	ERGEBNISSE UND AUSWERTUNG	50
4.1.	Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen der mit Östriol behandelten Patientinnen	50
4.2.	Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen	63
4.3.	Statistische Auswertung der zytologischen Befunde	76

Seite

4.4.	Ergebnisse der Serumgehaltsbestimmung von E2, FSH, LH und Prolactin der mit Östriol behandelten Patientinnen	92
4.5.	Ergebnisse der Serumgehaltsbestimmung von E2, FSH, LH und Prolactin der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen	94
4.6.	Statistische Auswertung der Werte der Serumgehaltsbestimmung	96
4.7.	Korrelationen	99
5.	DISKUSSION	100
6.	ZUSAMMENFASSUNG	103
7.	LITERATURÜBERSICHT	105
ANHANG		120
DANKSAGUNG		
LEBENSLAUF		

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Mit der Problematik des Syndromes "Brennender Mund", die auch heute noch oftmals den praktizierenden Zahnarzt vor ein scheinbar unlösbares Problem stellt, beschäftigen sich besonders seit den 50-er Jahren zahlreiche Autoren.

Unter dem Syndrom "Brennender Mund" versteht man Mißempfindungen unterschiedlichster Art in der Mundhöhle.
Hierzu gehören vor allem Lippenbrennen, Zungenbrennen, Gaumenbrennen, Geschmacksirritationen und Mundtrockenheit.

Auffallend ist bei vielen Patienten das Fehlen klinischer Symptome. Diese Symptomarmut erschwert die Beantwortung der Fragen zur Ätiologie und Therapie.

Die Schwierigkeit, dieses komplexe Krankheitsbild ätiologisch und therapeutisch zu beherrschen, findet ihren Ausdruck auch in der Vielzahl der dem Krankheitsbild zugeordneten Begriffe. So ist bei vielen Autoren der Begriff der "Prothesenstomatitis" oder "Stomatitis prothetica" zu finden, der jedoch nach HOFFMANN-AXTHELM (1974) speziell für das Erscheinungsbild der Erythroplasie unter Kunststoffprothesen verwendet werden sollte.
Weitere Begriffe wie "Prothesenstomatopathie", "Prothesenintoleranz", "sogenannte Prothesenunverträglichkeit" wurden geprägt. Durch diese Begriffe wurde jedoch nicht das gesamte Patientengut erfaßt, da die Symptome des Syndromes "Brennender Mund" auch bei Nichtprothesenträgern zu finden sind.
Man versuchte durch Beschreibung der Lokalisation der Beschwerden in der Mundhöhle neue Begriffe zu finden und sprach von der "Glossalgie", "Glossodynie", "Stomatodynie" oder vom Syndrom "Brennender Mund".
Aus einer Vielzahl von Untersuchungen ist bekannt, daß das Syndrom "Brennender Mund" bevorzugt bei Frauen auftritt.
Die Mehrzahl dieser Frauen wiederum befindet sich im Klimakterium.

UNIV. LIBRARY KIEL

Dieses Phänomen und die unterschiedlichen Meinungen zum Einfluß der Sexualhormone auf die Mundschleimhaut veranlaßten zur Themastellung dieser Arbeit. Aus der Gynäkologie ist der positive Einfluß der Sexualhormone auf das Vaginalepithel schon lange bekannt und auch anerkannt.

Aus einem Patientengut von 87 Frauen und 27 Männern wurden bei 54 bis dahin therapieresistenten weiblichen Patienten weitere Untersuchungen vorgenommen.
Anhand von Veränderungen im zytologischen Abstrich der Mundschleimhaut sowie des Serumgehaltes an Östradiol, Prolactin, follikelstimulierendem Hormon und Luteinisierungshormon sollte versucht werden, einen Einfluß einer 3-monatigen Östriol-Therapie auf die orale Schleimhaut nachzuweisen.
Die Untersuchungen umfaßten:

- 1. eine zahnärztliche klinische Untersuchung,
- 2. Mundschleimhautabstriche von Gaumen, Wange und Gingiva vor und nach Beendigung der Therapie,
- 3. Serumgehaltsbestimmung von Östradiol, Prolactin, follikelstimulierendem Hormon und Luteinisierungs-Hormon vor und nach Beendigung der Therapie.

Zur statistischen Auswertung wurden 30 Patientinnen mit einem Hormon (Östriol), 24 Patientinnen mit einem Placebo-Präparat therapiert.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1.1. Begriffsbestimmung

Mißempfindungen in der Mundhöhle wie z.B. Gaumenbrennen, Zungenbrennen, Lippenbrennen, Trockenheit und Geschmacksirritationen sind nach übereinstimmender Darstellung in der Literatur häufig bei Prothesenträgern anzutreffen.
So wurde für dieses Kranheitsbild der Begriff der "Stomatitis prothetica" oder "Prothesenstomatitis" geprägt (REITHER 1959; RITCHIE, FLETCHER, MAIN und PROPHET 1969; ANNEROTH und WICTORIN 1975; BREUSTEDT 1976; BUDTZ-JØRGENSEN und LANDT 1979).
Nach HØFFMANN-AXTHELM (1974) ist mit "Stomatitis prothetica" jedoch eine Entzündung der Mundschleimhaut beschrieben, speziell verwendet für das Erscheinungsbild der Erythroplasie unter Kunststoffprothesen.
Da in vielen Fällen zu den von den Patienten geschilderten Beschwerden keine begleitende Entzündung der Mundschleimhaut festzustellen ist, wurde von einigen Autoren der Begriff der "Stomatitis prothetica" durch den Begriff der "Prothesenstomatopathie" ersetzt (REITHER 1961; ROSSBACH 1975; NIEDERMEIER 1977)..
Es finden sich aber unter den betroffenen Patienten auch solche ohne jeden Zahnersatz, so daß eine Prothese als auslösender Faktor der Beschwerden nicht in Betracht kommt.
So werden in der Literatur auch die Begriffe des "Zungenbrennens", der "Glossodynie" und der "Glossalgie" verwendet, um so den Ort der Beschwerden in der Mundhöhle zu kennzeichnen (KAPOSI 1885; DECHERT 1961; HANEKE 1980).
Die Lokalisation beschränkt sich aber oftmals nicht nur auf die Zunge, sondern die Mißempfindungen erfassen größere Bereiche der Mundhöhle, so daß auch vom "Mundschleimhautbrennen" oder der "Stomatodynie" gesprochen wird (RICHMAN und ABARBANEL 1943; LANGER 1956; WAGNER und WAGNER 1970; HANEKE 1980; HOLLAND-MORITZ 1980).

WAGNER, THIELE und WAGNER (1974) nannten das Krankheitsbild das Syndrom "Brennender Mund".
Andere Autoren fanden wieder zurück zu Begriffen wie "Prothesenintoleranz" oder "sogenannte Prothesenunverträglichkeit" (LANGER 1960; MÜLLER-FAHLBUSCH 1976; SABINSKI, FORCK und MÜLLER-FAHLBUSCH 1976, BAJARDI 1979; PLISCHKA und CARTELLIERI 1979; HOLLAND-MORITZ 1980; NIEDERMEIER, BECKER, CHRIST und HABERMANN 1979).
Den höheren Anteil von Frauen in der Postmenopause am Gesamtpatientengut versuchte MASSLER (1951) mit dem Begriff des "Postmenopausalen Syndromes" auszudrücken.

2.1.2. Verteilung des Patientengutes

Übereinstimmend wird in der Literatur bei der Verteilung des Patientengutes ein höherer Anteil von weiblichen als männlichen Patienten bei dem Syndrom "Brennender Mund" angegeben.

LANGER (1956) gibt an, daß überwiegend Frauen, die meisten hiervon in der Menopause, betroffen sind.
REITHER (1967) gibt die Verteilung des Patientengutes mit 85 % - 90 % Frauen, hiervon 60 % - 70 % in der Menopause, an. RITCHIE, FLETCHER, MAIN und PROPHET (1969) finden unter 100 Patienten 71 Frauen und 29 Männer. WAGNER und WAGNER (1970) geben die Verteilung mit 80 % Frauen, hiervon 70 % in der Menopause, an. Bei Untersuchungen von 12 Patienten fanden ANNEROTH und WICTORIN (1975) 7 weiblichen und 5 männlichen Geschlechts.
BREUSTEDT (1976) nennt einen Anteil von 75 % - 80 % Frauen und hiervon einen großen Teil im Klimakterium. MÜLLER-FAHLBUSCH (1976) hatte unter 66 Patienten 55 Frauen.
1980 berichtete HANEKE von Untersuchungen an 72 Glossodynie-Patienten, von denen 76,4 % weiblichen und 23,6 % männlichen Geschlechts waren. Er findet bei den weiblichen Patienten 14,5 % mit Zyklus, 7,3 % bei beginnender Menopause,

78,2 % im Klimakterium. HOLLAND-MORITZ untersuchte 1980 55 Patienten, hiervon 43 Frauen. NIEDERMEIER, BECKER, CHRIST und HABERMANN (1979) finden bei der Untersuchung unter 90 Patienten mit Prothesenunverträglichkeitserscheinungen etwa 90 % Frauen, der größte Teil hiervon im Klimakterium.

2.1.3. Symptomatik des Syndroms "Brennender Mund"

Die Symptomatik des Syndromes "Brennender Mund" wird in der Literatur in übereinstimmender Weise beschrieben.

Auffallend bei vielen Patienten ist die klinische Symptomarmut. Selten sind objektivierbare, pathologische Befunde in der Mundhöhle festzustellen, so daß die Fragen der Ätiologie und einer adäquaten Therapie zunächst schwierig zu beantworten sind.
Nur in einer geringen Zahl von Fällen ist die orale Schleimhaut gerötet und trocken (UHLIG 1957).
Oftmals erscheint die Schleimhaut auch dünn und wenig resilient im Sinne einer Atrophie und Durchblutungsstörung (LANGER 1956).

Im Gegensatz zur klinischen Symptomarmut stehen die von den Patienten geschilderten subjektiven Beschwerden.
Hier werden vor allem Gaumen-, Lippen- und Zungenbrennen sowie Trockenheit der Mundhöhle genannt. Weiterhin werden schlechter oder bitterer Geschmack, Jucken, Foetor ex ore und Parästhesien beklagt (RICHMAN und ABARBANEL 1943; LANGER 1956; SCHÖNBAUER 1957; ZITKA 1957; ZITKA 1960; JANSSEN 1965; RITCHIE, FLETCHER, MAIN und PROPHET 1969; WAGNER und WAGNER 1970; WAGNER, THIELE und WAGNER 1974; PISANTY, RAFAELY und POLISHNIK 1975).
HANEKE (1980) berichtet, daß Triggermechanismen oder Nervendruckpunkte bei der Glossodynie unbekannt sind.
Er fand gewöhnlich ein Einsetzen der Beschwerden am frühen

Vormittag mit steter Steigerung bis zum Abend. Nachts ist oftmals ein Abklingen der Beschwerden zu beobachten.

2.1.4. Ätiologie des Syndromes "Brennender Mund"

Das Syndrom "Brennender Mund" ist nach Auffassung vieler Autoren ein polyätiologisches Krankheitsbild. Unterschiedlich wird jedoch die Wertigkeit der einzelnen Faktoren beurteilt, die diese Mißempfindungen auslösen können.

Die Vielzahl der in Betracht zu ziehenden Faktoren kann in folgenden vier Gruppen systematisch erfaßt werden:

- 1. exogene Faktoren,
- 2. Lokal- und Regionalfaktoren,
- 3. neuropsychogene Faktoren,
- 4. endogene Faktoren.

Exogene Faktoren

Mechanische Ursachen wie falsche Prothesenbasisgestaltung, ungenügender Prothesenhalt, falsche Statik und Kieferrelation,ungenügende Okklusion und Artikulation sind hier an erster Stelle zu nennen. Ferner zählen hierzu abstehende und überstehende Kronen- und Füllungsränder, schlechte Politur der Füllungsmaterialien, Zahnsteinansatz und scharfe Zahnkanten (LANGER 1960; NEILL 1961; REITHER 1967; LANGER 1969; RITCHIE, FLETCHER, MAIN und PROPHET 1969; NIEDERMEIER und HOFMANN 1977; HACH, LEHRL und NIEDERMEIER 1978; BUDTZ-JØRGENSEN und LANDT 1979; HOLLAND-MORITZ 1980).

Mikrobielle Ursachen werden vor allem von UHLIG (1957); ZITKA (1957); REITHER (1959); KÖRBER (1966); RITCHIE, FLETCHER, MAIN und PROPHET (1969); GARDNER (1972);

BREUSTEDT (1976); HEDEGARD (1976); BUDTZ-JØRGENSEN (1979); MONTANARI (1981) angeführt. Hier ist an Plaqueretention an Prothesen und natürlichen Zähnen zu denken. Weiter sind Mykosen -hier vor allem die Besiedlung mit Candida albicans besonders unter antibiotischer Behandlung- zu erwähnen.

Der Einfluß chemischer Faktoren wird oftmals im Sinne einer Allergie gesehen.
Gerade die Allergie gegen die Prothese wird immer wieder auch vom Patienten als Ursache seiner Beschwerden angeführt.

Als mögliche Allergene sind Restmonomer, Prothesenfarbstoffe, Prothesenkunststoff mit Akzeleratoren und Inhibitoren aber auch Prothesenreinigungsmittel bekannt.
Der Einfluß einer Allergie wird heute jedoch sehr gering eingeschätzt (WANNENMACHER 1954; UHLIG 1957; LANGER 1960); KÖRBER 1966; LANGER 1969; RITCHIE, FLETCHER, MAIN und PROPHET 1969; GASSER 1970; GARDNER 1972; ROSSBACH 1975; FORCK 1976; HACH, LEHRL und NIEDERMEIER 1978).
NIEDERMEIER und HOFMANN (1977) sahen auch in der Metallkorrosion und Elementbildung in der Mundhöhle eine mögliche Ursache.

Die großflächige Abdeckung der Schleimhaut durch die Prothese behindert eine natürliche Friktion der Schleimhaut durch die Zunge.
Ebenso ist die Befeuchtung und Belüftung der Schleimhaut eingeschränkt (KÖRBER 1982).
UHLIG (1957) und WANNENMACHER (1954) diskutierten eine Sekretverhaltung und einen Wärmestau unter der Prothese.
Auch NEWTON (1962) sieht im Sekretstau die Ursache der Beschwerden.

Lokal- und Regionalfaktoren

Charakteristisch für das Erscheinungsbild des Syndromes "Brennender Mund" ist das Fehlen objektivierbarer Befunde. Zuweilen findet man jedoch Veränderungen der Schleimhaut, in denen der Patient die Ursache seiner Leiden zu sehen glaubt. Nach HANEKE (1980) zählen wir hierzu die Lingua geographica, die Lingua plicata, die Lingua rhombica mediana. Diese Schleimhautveränderungen stehen jedoch in keinem Zusammenhang mit den Mißempfindungen.
Als weitere Lokalfaktoren werden zu heiße oder zu scharfe Speisen, Getränke und Gewürze angeführt. Ebenso kommen auch Verletzungen mechanischer Art in Frage.

Neuro-psychogene Ursachen

Untersuchungen Ende der 70-er Jahre haben den neuro-psychogenen Faktoren besondere Bedeutung beigemessen. Schon MASSLER schreibt (1951), daß viele vom Patienten beschriebene physische Symptome psychischer Art sind. HERTZ, STEINER, ZUCKERMANN und PISANTY geben 1971 an, daß vor allem psycho-somatische Faktoren ursächlich seien. FORCK findet 1976 bei Untersuchungen auf Allergien, daß in weit häufigerem Maße psychische Faktoren eine Rolle spielen. Besonders MARXKORS und MÜLLER-FAHLBUSCH sehen in den neuro-psychogenen Ursachen den wichtigsten Faktor bei der Entstehung des Krankheitsbildes.

MÜLLER-FAHLBUSCH (1976) hielt bei 52 von 66 untersuchten Patienten eine psychiatrische Behandlung für notwendig. SABINSKI, FORCK und MÜLLER-FAHLBUSCH untersuchten 1976 66 Patienten und fanden bei 41 psychiatrische Erkrankungen. MARXKORS (1978) gibt an, daß bei 80 % der untersuchten Patientenfälle ein neurologischer Befund vorliegt.

Endogene Ursachen

Ein Einfluß bei dem Syndrom "Brennender Mund" wird auch den endogenen und systemischen Faktoren zugesprochen. Gefäßwandschädigungen durch Atrophie, altersbedingte verminderte Toleranzbreite der Schleimhaut und Durchblutungsstörungen bei Diabetes mellitus werden von LANGER (1956); LANGER (1969); GASSER (1970); GARDNER (1972); KELLNER, RUZICKA und SCHUH (1978) angegeben.
Bekannt ist auch der Einfluß von Mangelzuständen wie Hypovitaminosen, Eisenmangelanämie und perniziöser Anämie (ZISKIN, ROSENSTEIN und DRUCKER 1943; ZITKA 1957; WAGNER, THIELE und WAGNER 1974).
Ebenso spielen dysmetabolische Neuropathien, Arteriosklerose, Alkoholismus, Leberzirrhose und atrophische Gastritis mit Achlorhydrie (LANGER 1956) eine Rolle.

Schließlich sind auch Störungen im Hormonhaushalt in Betracht zu ziehen.
Nach LANGER (1956) beruhen manche Fälle von Atrophie und Zungenbrennen wahrscheinlich auf hormoneller Basis.
Nach ZITKA (1960) ist Zungenbrennen im Klimakterium durch Hormonmangel bedingt.
NEILL (1961) meint, daß endokrine Faktoren die Gewebsresistenz herabzusetzen vermögen.
REITHER (1967) schreibt "die Toleranzbreite der Schleimhaut ist variabel, nicht nur zwischen den einzelnen Individuen, sondern auch beim gleichen Patienten im Verlaufe verschiedener dispositioneller Phasen. Eine unspezifische Reduzierung des Toleranzvermögens kann durch dispositionelle Momente verursacht werden. Dazu gehören auch die Erkrankungen des Gesamtorganismus. Für die besondere Bedeutung des hormonellen Geschehens spricht z.B. die bisherige Erfahrung, daß etwa 85 % - 90 % aller Patienten Frauen sind, davon 70 % in der Menopause".
ROSSBACH (1975): "bei Hormonstörungen ist die Toleranzbreite der Schleimhaut gegenüber Plattenprothesen herabgesetzt".
Nach BREUSTEDT (1976) führt die Störung des Gleichgewichtes

zwischen anabolen und katabolen Hormonen zur Schwächung der Widerstandskraft der Zellen gegen äußere Einflüsse.

2.1.5. Therapeutisches Vorgehen beim Syndrom "Brennender Mund"

Das Syndrom "Brennender Mund" stellt nach Meinung fast aller Autoren ein polyätiologisches Krankheitsbild dar. Die Behandlung muß im allgemeinen interdisziplinär erfolgen. So wird im Schrifttum ein systematisches Vorgehen empfohlen, um die Ursache der Erkrankung zu eruieren.

Da die exogenen Einflüsse an der Mehrzahl der Fälle ursächlich beteiligt sind, sollten zunächst diese Faktoren ausgeschaltet werden.
Entsprechende Maßnahmen sind Inspektion und Beurteilung des Prothesenlagers, der Prothesenbasis, der Statik, der Okklusion und Artikulation. Gegebenenfalls sind Korrekturmaßnahmen wie Unterfütterung, Einschleifen, Politur durchzuführen (LANGER 1969; MARXKORS 1978; HOLLAND-MORITZ 1980).
Zur Ausschaltung des Faktors "Prothese" und zum Ausschluß der Faktoren "Kunststoff", "Restmonomer", "Farbstoff" werden ein Eliminationsversuch, die Abdeckung der Prothesenbasis mit Gold- oder Zinnfolie und eine Langzeitpolymerisation für mindestens 24 Stunden empfohlen. Weiterhin ist die Verwendung eines vorpolymerisierten Kunststoffes (Luxene^{R}) oder eines farblosen Kunststoffes möglich (REITHER 1967; ROSSBACH 1975; WELKER und LENZ 1975).
In entsprechenden Verdachtsfällen kann eine Epikutantestung zum Nachweis einer Allergie durchgeführt werden, deren Aussagekraft nach UHLIG (1957); WAGNER, THIELE und WAGNER (1974); BUDTZ-JØRGENSEN und LANDT (1979) jedoch fraglich ist.
Zum Ausschluß weiterer Ursachen sollte in Zusammenarbeit mit anderen Fachdisziplinen (Internist, Dermatologe, HNO-Facharzt, Psychiater, Gynäkologe) vorgegangen werden (SABINSKI, FORCK und MÜLLER-FAHLBUSCH 1976; NIEDERMEIER 1977;

NIEDERMEIER und HOFMANN 1977; MARXKORS 1978).

2.2. Die orale Schleimhaut

2.2.1. Histologischer Aufbau der Mundschleimhaut

Die Mundhöhle wird von einer kräftigen, reichlich mit Gefäßen versorgten Schleimhaut ausgekleidet, die aus mehrschichtigem Plattenepithel besteht. Durch die Basalmembran ist das Epithel mit der Tunica propria verbunden, die Bindegewebspapillen gegen das Epithel vorstülpt,
Die Epithelzellen nehmen von basal nach peripher mehr kubische Gestalt an, um in der oberflächlichen Schicht stark abzuflachen.

Die unterste Schicht des Epithels, das Stratum basale oder Stratum germinativum, besteht aus zylindrischen Zellen. Hier sind immer Mitosen nachweisbar, da die laufende Regeneration des Epithels durch mitotische Teilung in der basalen Zellschicht erfolgt.

Auf das Stratum basale folgt das Stratum spinosum, das den Hauptteil des Epithels ausmacht. Es sind mehrere Lagen polygonaler Zellen mit rundlichen Kernen. Die Zellen sind durch Interzellularbrücken miteinander verbunden.

Über der Stachelzellschicht liegt das Stratum granulosum, eine in der Dicke wechselnde Zellschicht, die durch kompaktes Aneinanderliegen der Zellen charakterisiert ist. Seine Zellelemente sind länglich, dunkler gefärbt. Diese Zellen besitzen einen ovalen Kern und sind vor allem durch ihren starken Gehalt an Keratohyalingranula ausgezeichnet (EISENRING 1955; BOSCHMANN 1960; SCHROEDER 1976).

Die bei der Epidermis über dem Stratum granulosum liegende Schicht, das Stratum lucidum, fehlt in der Mundschleimhaut.

Über das Vorhandensein eines Stratum corneum besteht trotz zahlreicher histologischer Untersuchungen Uneinigkeit. Bei der Durchsicht der Literatur wird deutlich, daß die Auffassungen über die Verhornungsart der Mundhöhlenschleimhaut variieren. Eine Gruppe von Autoren nimmt eine parakeratotische Verhornung an, eine zweite Gruppe spricht von echter Verhornung.
Nach RITTERMANN und KOZELJ (1964) erreichen die Schleimhautzellen in ihrem Reifezustand gewöhnlich nicht das karyolytische Stadium. BAJARDI (1979) sieht den histologischen Aufbau der Schleimhaut in Abhängigkeit von der Beanspruchung. BANOCZY (1960) gibt an, daß die Keratinisation in einzelnen Gebieten der Mundhöhle unterschiedlich sei. BITTER und HAHN (1962) stellen in Untersuchungen fest, daß der Verhornungsgrad in der Mundhöhle unterschiedlich ist und bei mechanischer Beanspruchung zunimmt.
ORBAN (1930) und EISENRING (1955) finden eine echte Verhornung der Mundschleimhaut.

2.2.2. Die Zytologie der Mundhöhle

Die Kenntnis der Epithelzellen der Mundschleimhaut ist für die Auswertung und Diagnostik eines Abstrichpräparates erforderlich. Entsprechend ihrer histologischen Herkunft werden die Epithelzellen in der Zytologie benannt.
Aus dem Stratum germinativum stammen die Basalzellen, die physiologischerweise fest auf der Basalmembran haften und normalerweise im Ausstrich nicht erfaßt werden. Aus den unteren Anteilen des Stratum spinosum stammen die Parabasalzellen, die zuweilen im Ausstrichpräparat anzutreffen sind. Basal- und Parabasalzellen besitzen einen relativ großen Zellkern bei wenig Zytoplasma. Die Form der Zellen ist zylindrisch, dreieckförmig oder rund. Beide Zelltypen zeigen zyanophiles Färbeverhalten.

Aus der oberen Schicht des Stratum spinosum stammen die Intermediärzellen. Sie zeigen weitgehend die gleichen Kerneigenschaften wie die Parabasalzellen, jedoch ist der Zelleib vergrößert und polyedrisch. Die Zyanophilie des Zytoplasmas ist geringer, in einigen Fällen ist eine leichte Eosinophilie zusätzlich zu bemerken. Dieser Zelltyp ist in Ausstrichpräparaten häufig anzutreffen.

Aus dem Stratum superficiale oder Stratum corneum stammen die Superficialzellen. Sie besitzen relativ viel Zytoplasma bei kleinem bis pyknotischem Zellkern. Zuweilen kann der Zellkern völlig fehlen oder nur noch durch einen Kernhof angedeutet sein, so daß man dann von einer Hornschuppe spricht. Die Superficialzellen zeigen eosinophiles Färbeverhalten, in manchen Fällen ist zusätzlich noch eine leichte Zyanophilie zu erkennen. Die kernlosen Schuppen färben sich oftmals gelb. Superficialzellen sind je nach Entnahmeort und mechanischer Beanspruchung der Schleimhaut häufig anzutreffen (ZISKIN, KAMEN, KITTAY 1941; PAPANICOLAOU 1954; ZINSER 1957; RITTERMANN, AURER-KOZELJ 1964; LANGE 1965; MEDAK, MC GREW, BURLAKOW, TIECKE 1970).

In Abbildung 1 ist eine zytologische und histologische Einteilung des Epithels nach LANGE (1965) gegeben. Abbildung 2 zeigt die Unterschiede der Epithelzellen hinsichtlich der Morphologie und ihres Färbeverhaltens.

Histologische Einteilung des Epithels	Bezeichnung der Zellklassen nach Papanicolaou, Traut, Zinser	
Stratum corneum	Superficialzellen ohne Kerne (Schollen)	ST 3
	Superficialzellen mit pyknotischen Kernen	ST 2
Stratum granulosum	Superficialzellen mit präpyknotischen Kernen	ST 1
Stratum spinosum (superficiale)	Intermediärzellen	IT
Stratum spinosum (profundum)	Parabasalzellen	OBT
Stratum cylindricum	Basalzellen	IBT

Abb. 1: Zytologische und histologische Einteilung des Epithels nach LANGE, D. (1965)

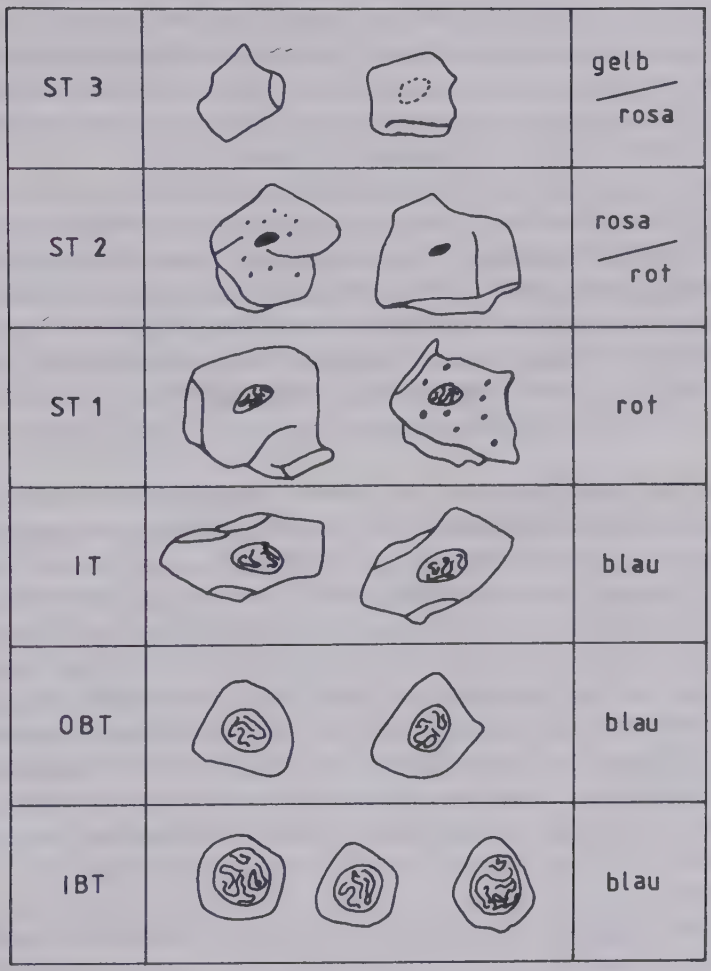


Abb. 2: Morphologie und Färbeverhalten der Epithelzellen

2.2.3. Abstrich- und Färbemethoden

Neben der altbewährten Histologie hat in den letzten Jahrzehnten die Exfoliativzytologie für die Diagnostik stetig an Bedeutung gewonnen. Mit ihrer Hilfe kommen heute nicht nur pathologische Veränderungen des Epithels, sondern auch lokale mechanische und chemische Reizwirkungen auf das Epithel zur Beurteilung. Letztere sind von besonderem Interesse für die Epithelien der Mundhöhle.
Das Prinzip der exfoliativen Zytologie beruht darauf, daß die Epithelien der obersten Zellschicht von Haut und Schleimhäute physiologischerweise einer stetigen Abschilderungen unterliegen. Die mikroskopische Untersuchung des in gewissen Abständen von der gleichen Stelle entnommenen, fixierten und gefärbten Ausstrichmateriales erlaubt ein fortlaufendes Studium der normalen Epithelien und aller Abweichungen.

Zur Gewinnung eines zur mikroskopischen Auswertung geeigneten Ausstrichpräparates ist die Wahl einer entsprechenden Abstrich- und Färbemethode notwendig.
Der Abstrich der Schleimhaut sollte Zellen in genügender Anzahl enthalten, ohne daß das Ausstrichpräparat durch das Auftreten von Erythrozyten aus tiefer gelegenen Schleimhautanteilen beeinträchtigt wird. Die Färbung des Ausstrichpräparates soll die zur mirkoskopischen Auswertung notwendigen Zellbestandteile wie Zellkern und Zytoplasma in geeigneter Form darstellen. Vor allem soll auch das unterschiedliche Färbeverhalten der Epithelzellen aus oberflächlichen und tieferen Epithelschichten ausgenutzt werden.
In der Literatur werden unterschiedliche Abstrichmethoden beschrieben.
Erstmals beschäftigt sich PAPANICOLAOU (1933) mit der Zytologie des Vaginalabstriches und gibt eine Gewinnung des Untersuchungsmateriales mit einer Saugpipette an.
MONTGOMERY gewinnt 1951 das Material mit einem stumpfen

Spatel. Die gleiche Methode empfehlen auch BANOCZY (1960); RITTERMANN und AURER-KOZELJ (1964), RITCHIE, FLETCHER, MAIN und PROPHET (1969).
Die Verwendung eines kleinen Metallspatels wird von BITTER und HAHN (1962) und GÖTSCH (1980) angegeben. KELLNER, SCHUH und KLENKHART empfehlen 1975 die Verwendung einer Platinöse oder eines Spatels, während BAJARDI (1979) die Verwendung eines Holzspatels oder eines Watteträgers angibt.

Standard-Färbemethode für Vaginalabstriche ist die von PAPANICOLAOU (1933) angegebene Methode. Für Abstriche aus der Mundhöhle wurde diese Methode von WEINMANN (1940); MILLER, STAHL und SOBERMANN (1951); MONTGOMERY (1951); BANOCZÝ (1960), BITTER und HAHN (1962); RITCHIE, FLETCHER, MAIN und PROPHET (1969); BAJARDI (1979); GÖTSCH (1980) übernommen. RITTERMANN und AURER-KOZELJ (1964) wandten die modifizierte Papanicolaou-Traut-Methode an.

Zur Darstellung weiterer im Mundschleimhautabstrich vorkommender Elemente wie Leukozyten, Bakterien, Pilze etc. sind weitere Methoden der Färbung bekannt und auch angewandt worden. KELLNER, SCHUH und KLENKHART (1975) beschreiben die Methylenblau- und die May-Grünwald-Giemsa-Färbung als unspezifisch. Die Methode nach Papanicolaou wird von ihnen als spezifisch für Präkanzerosen bezeichnet. Zum Nachweis von Glykogeneinlagerungen in Zellen empfehlen sie die Alcianblau- und PAS-Reaktion. Speziell zum Lipoidnachweis ist die Sudanschwarz-Färbung geeignet. Bakterien lassen sich mit der Fuchsin- oder der Gramfärbung darstellen.

Die Gramfärbung wurde unter anderem von ZISKIN, KAMEN und KITTAY (1941) bei ihren Untersuchungen der Mundschleimhaut angewandt.

2.3. Die Hormone

2.3.1. FSH, LH, Prolactin

Der Hypophysen-Vorderlappen sezerniert unter anderem das follikel-stimulierende Hormon (FSH), das Luteinisierungs-Hormon (LH) und das Prolactin (luteotropes Hormon LTH).
Entscheidenden regulatorischen Einfluß auf die Sekretion von FSH und LH hat der Hypothalamus; er regelt auch die Prolactin-Sekretion, jedoch vorwiegend im Sinne der Hemmung. Die zu diesem Zwecke vom Hypothalamus ausgeschütteten Substanzen werden als "releasing factors" und "inhibiting factors" oder zunehmend als "releasing" -und "inhibiting"- Hormone bezeichnet.
Aus dem Hypothalamus sind u.a. folgende Faktoren extrahiert worden: Follicle-stimulating hormone releasing factor (FSHRF), Luteinizing hormone releasing factor (LHRF), Prolactin inhibiting factor (PIF). Möglicherweise existiert auch ein Prolactin releasing factor (PRF).

Kenntnis der komplexen neuroendokrinen Regulationen ist Voraussetzung für das Verständnis der endokrinen Anpassungsvorgänge an eine sich ständig ändernde Umwelt. Das Nervensystem erhält durch Sinnesorgane laufend Informationen über Veränderungen des inneren und äußeren Milieus; durch effectorische Mechanismen paßt es die somatische Motorik, aber auch die hormonale Sekretionsrate den Erfordernissen an.
Das Sistieren der Regel bei jungen Mädchen unter Einfluß von Heimweh ("Internats-Amenorrhoe") und die Hemmung der Menstruation durch Furcht vor Gravidität zeigen, wie stark u.U. psychische Momente auf die endokrine Sekretion wirken können.
Die hypophysären Hormone FSH, LH und Prolactin werden als Gonadotropine zusammengefaßt, die während des ganzen Lebens -bei der Frau also auch in der Menopause- gebildet werden.

Unter dem Einfluß von FSH kommt es im Ovar zur Follikelreifung und durch gemeinsame Wirkung von FSH und LH zur Ingangsetzung der Östrogenproduktion. Die Östrogene lösen im Uterus die Proliferationsphase aus, haben aber gleichzeitig über den Hypothalamus Rückkopplungshemmung auf den Hypophysenvorderlappen, so daß die FSH-Bildung ausbleibt und keine Reifung weiterer Follikel stattfindet. Nachdem FSH und LH den Follikelsprung ausgelöst haben, regen LH und Prolactin die Gelbkörperbildung an.

Abbildung 3 gibt den Synergismus und die Wirkungskontrolle der weiblichen Keimdrüsenhormone wieder.

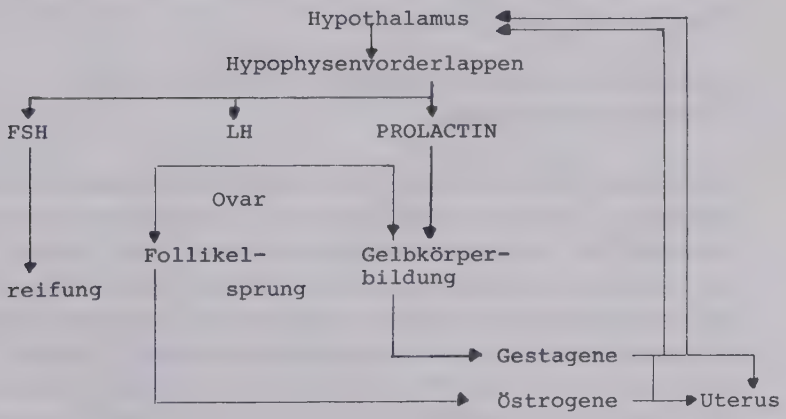


Abb. 3: Wechselwirkungen zwischen Gonadotropinen und weiblichen Keimdrüsenhormonen

2.3.2. Östrogene

Die Östrogene werden durch Theka-Zellen der Follikel, Corpus luteum, Placenta sowie in geringen Mengen durch die Nebennierenrinde und Hoden sezerniert.
Bekannt sind über 20 Vertreter, von denen Östradiol, Östron und Östriol die wichtigsten sind.
Biologisch am wirksamstem ist das Östradiol-17ß, das hauptsächlich sezernierte Östrogen. Östron besitzt etwa 1/4 der Wirkung des Östradiols, das Östriol ist am wenigsten wirksam.
Östrogene besitzen keine oder nur schwache proteinanabole Wirkung auf Muskel, Niere und Leber, fördern aber die Entwicklung des subcutanen Fettgewebes in einer für den weiblichen Organismus topographisch adäquaten Form. Östrogene bewirken an rasch wachsenden Geweben und an männlichen Fortpflanzungsorganen eine Mitosehemmung. Dieser Effekt läßt sich für eine Therapie des Prostatacarcinoms ausnutzen.

Die Biosynthese der Östrogene aus Cholesterin ist in Abbildung 4 dargestellt.

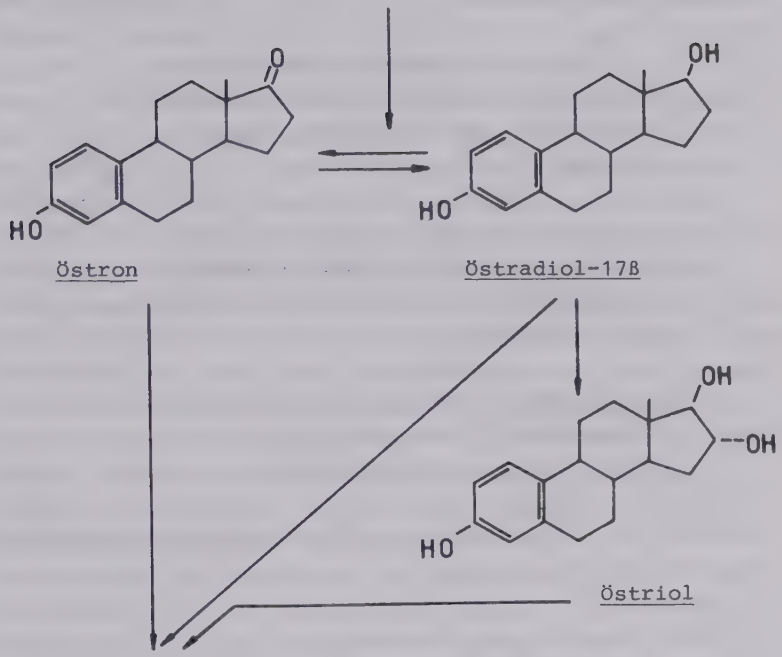
Im Klimakterium geht der Östrogenspiegel auf einen außerordentlich niedrigen Stand zurück, hervorgerufen durch das Erlöschen der Ovarialfunktion. Dadurch fällt die Bildung von Östrogenen im Organismus fast ganz aus, während gleichzeitig die bisherige bremsende Wirkung der Östrogene über den Hypothalamus auf den Hypophysenvorderlappen aufhört. Somit kommt es von seiten der Hypophyse zu einer starken Steigerung der Bildung von FSH und zu einem Anstieg des FSH-Spiegels im Klimakterium.

Cholesterin

Pregnenolon

Progesteron

Δ^4-Androsten-3,17-dion



Östron

Östradiol-17ß

Östriol

Ausscheidung
als Glucuronide bzw. Sulfatester
durch Konjugation in der Leber

Abb. 4: Biosynthese der Östrogene aus Cholesterin

Da die Ovarien ihre Tätigkeit zu einer Zeit einstellen, zu der andere Hormondrüsen noch tätig sind, kommt es zu Störungen im endokrinen Gleichgewicht. In Anbetracht der vielfältigen Korrelationen im endokrinen System ist es nicht verwunderlich, daß diese Störungen sich am Gesamtorganismus äußern.
Die beim Klimakterium auftretenden Störungen lassen sich in drei Gruppen fassen:

- 1. somatische Störungen wie Obstipation, Gelenkerkrankungen, Atrophie der Haut, Bartbildung und spezifisch genitale Symptome,

- 2. neuro-vegetative Störungen wie Hitzewallungen, Schwindel, Kopfschmerzen, Herzbeklemmungen, Parästhesien, Blutdruckschwankungen,

- 3. psychische Störungen wie gesteigerte Erregbarkeit, schlechter Schlaf, Depressionen, Antriebsschwäche

(ABDERHALDEN 1952; BETHMANN 1961; BUDDECKE 1974; GANONG 1974).

2.4. Die Wirkung der Hormone auf die orale Schleimhaut

Der Einfluß der Ovarien-Funktion und der Östrogene auf die Vaginal-Schleimhaut wurde schon 1933 von PAPANICOLAOU beschrieben. Das Ergebnis seiner Untersuchungen ist: "die Verhronung als ein Maß der Ovarien-Funktion".

MASSLER findet 1951, daß im Klimakterium eine Epithelatrophie der Vagina mit Rückgang der Kornifikation und Zunahme der Desquamation festzustellen ist. Nach ZINSER (1957) lassen sich die zyklischen Veränderungen an Hand des

Zellgehaltes von Vaginalabstrichen darstellen.
BOSCHMANN (1960) stellt in seinem Werk "Praktische Zytologie" fest, daß unter Follikelhormon die Zahl der Leukozyten und Bakterien im Vaginalabstrich abnimmt. Unter Östrogenen findet er einen Epithelaufbau bis zur Oberflächenschicht, während nach seiner Aussage Androgene und Gestagene nur einen Aufbau bis zur Intermediärschicht bewirken. Die Wirkung der Östrogene setze nach 24 bis 48 Stunden ein und äußere sich in Zunahme der Oberflächenzellen und Zunahme des Oberflächenzell-Indexes bis nahe 100 %.
Nach DECHERT (1961) übt Östriol einen selektiven Einfluß auf Cervix uteri und Vagina aus. WITT (1961) untersuchte die Kerngrößen der Epithelzellen während eines normalen Zyklus und findet entsprechend der Zyklusschwankungen Kerngrößenänderungen. LITWACK, KENNEDY und ZANDER fanden 1970 bei Tierversuchen, daß Östrogene einen positiven Einfluß auf das Vaginalepithel besitzen. UFER (1972) stellt fest, daß das Vaginalepithel ein empfindlicher Reaktor für Östrogene ist. Nach seinen Erfahrungen rufen schon kleine Östrogenmengen eine Karyopyknose am atrophischen Epithel hervor. Nach ISHII, TAKEDA und NAKAYAMA (1977) nimmt unter Östriol der Maturations-Index am Vaginalepithel zu.
PUROLA und VARTIAINEN (1977) finden unter Östriol einen Anstieg des Maturations-Indexes.
Umfangreiche Untersuchungen von SCHNEIDER, FRIEDRICH und SCHINDLER (1977) führten zu dem Ergebnis, daß eine signifikante Korrelation zwischen dem Plasma-Östradiol-Wert und dem Karyopyknose-Index bei Vaginalabstrichen besteht.
SCHIFF, WENTWORTH, KOOS und TULCHINSKY (1978) beschreiben ein Absinken des FSH- und LH-Levels um 20 % bis 35 % unter Östriolgabe und gleichzeitige Zunahme des Reifungs-Indexes am Vaginalepithel.

Die von allen Autoren übereinstimmend angegebene Wechselwirkung zwischen Hormonen und der Vaginalschleimhaut, mit dem positiven Einfluß der Östrogene auf das Vaginalepithel, stellte für viele Untersucher einen Anreiz dar,

Eine Gruppe von Autoren sieht keinen Zusammenhang zwischen den Hormonen und dem Mundhöhlenepithel. So findet MONTGOMERY (1951), daß das Alter ohne Einfluß auf die Zellverteilung ist. WENTZ, MAIER und ORBAN (1952) konnten anhand von 102 Biopsien keinen Einfluß von Alter und Geschlecht auf die Verhornung feststellen.
TROTT (1958) findet keine Änderungen der Verhornung während des Zyklus. Nach Untersuchungen von 11 weiblichen Patienten mit normalem Zyklus glaubt er Änderungen des Keratinisationsindexes mehr funktionell (Speichel, Nahrung) als hormonell (Östrogene) sehen zu müssen.
JACOBS (1959) findet zwar eine Abnahme des Verhornungsgrades im Alter, jedoch keinen Zusammenhang zwischen Zyklus und Zytologie. BANOCZY (1962) schreibt, daß die Verhornung des weiblichen Zahnfleisches während des Zyklus Periodizität zeige, die jedoch nicht so regelmäßig sei, daß sie zur Registrierung der Veränderungen des Hormonniveaus geeignet sei. Er findet ebenso keine Übereinstimmung zwischen Östrogenabsonderung und Keratinisierungskurve. Nach TEMPESTINI, PAPPALARDO und VENTRO (1962) ist das Alter ohne Einfluß auf die Zellverteilung. CIECIURA, FUCHS und JANCZUK (1967) meinen, daß die Bewertung des Zyklus am Wangenabstrich schwierig, am Gaumenabstrich unmöglich sei. HEISS und GRASSER (1968) finden bei Untersuchungen an Frauen unter Ovulationshemmern und Hormonen keinen klinisch greifbaren Einfluß auf die Gingivitiden. LANGER (1969) schreibt, daß bei Untersuchungen an 71 Fällen von sogenannter Prothesenunverträglichkeit ein Eingriff in den Hormonhaushalt im Gegensatz zu anderen Autoren keinen Erfolg brachte.

Eine zweite Gruppe von Autoren stellte vergleichende Untersuchungen des Vaginal- und Mundhöhlenepithels an und fand ähnliche Reaktionen beider Epithelien auf Veränderungen im Hormonhaushalt. Diese Reaktionen sind am oralen Epithel übereinstimmend als schwächer bezeichnet worden.
Viele Autoren beschäftigten sich mit dem Einfluß von Zyklus oder Hormongaben auf die Mundschleimhaut.

Erstmals berichteten ZISKIN, BLACKBERG und SLANETZ (1935), daß nach subcutaner Injektion von Östrogenen und Gonadotropinen bei kastrierten Rhesusaffen eine Proportionalität zwischen dem Verhornungsgrad der Schleimhaut und dem Östrogenspiegel festzustellen war.
Nach ZISKIN (1937) bestehen parallele Verschiebungen des Zelltestes bei Vaginal- und Mundhöhlenepithel auf Hormongaben. 1938 gibt ZISKIN an, daß Östrogene (Östradiol, Östron, Östriol) einen heilenden Effekt auf die Gaumen- und Mundschleimhaut ausüben und nach Östrogengaben Entzündungen reduziert oder ganz verschwunden waren. Die Keratinisation sei dur Östrogene gesteigert worden. Nach KUTZLEB (1939) wird durch hohe Gabe von Follikelhormon die Durchblutung der Gingiva gesteigert. RICHMAN und ABARBENEL hatten sich 1943 mit der Stomatodynie beschäftigt. Sie fanden unter Östrogentherapie ein Verschwinden der oralen Symptome. Nach ihren Untersuchungen ist die Injektion von Östradioldipropionat in die Umschlagfalte am wirkungsvollsten. Sie stellten auch fest, daß bei Abnahme der Ovarientätigkeit die atrophischen Veränderungen der Mundschleimhaut denen der Vaginalschleimhaut ähnlich seien. ZISKIN, ROSENSTEIN und DRUCKER (1943) beschreiben spezifische Effekte der Hormone und Vitamine auf den Organismus und finden unter Östrogen eine Dickenzunahmen des oralen Epithels. RUSELL (1947) verglich vaginale und orale Abstriche und fand parallele Verschiebungen des Zellbildes. ZISKIN und MOULTON (1948) verglichen ebenfalls orale und vaginale Abstriche und stellten fest, daß an beiden Epithelien ähnliche Veränderungen während der Menstruation und unter Östrogengabe auftraten. Bei Absetzen des Östrogens ist eine Abnahme der Verhornung festzustellen. ANDERMATT (1950) sieht einen möglichen Zusammenhang zwischen Schwankungen im Verhornungsgrad und den Sexualhormonen.
IUSEM (1950) fand keine Korrelation zwischen Verhornungsgrad und Östrogenspiegel. Jedoch bestehe scheinbar ein Zusammenhang zwischen Östrogenspiegel und Zellreife, da im ersten Zyklusdrittel die Epithelzellen frischer, zum

Zyklusende die Epithelzellen unter degenerativen Einflüssen erschienen.
PAPIC und GLICKMANN (1950) finden eine Abnahme der Keratinisation besonders nach der Menopause, jedoch keine Korrelation zwischen Zyklus und Keratinisierungsgrad. Nach ihrer Aussage legen jedoch Alter und Menopause mit verminderter Keratinisation den Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen Östrogenen und Keratinisation nahe.
KUTZLEB (1951) untersuchte Kaninchen und fand bei kastrierten Tieren eine anämisch-atrophische Gingiva, die dem Schleimhautbild bei Frauen mit Ovarial-Insuffizienz entspreche. Er beschreibt weiter, daß es nicht selten gelinge, die anämisch-atrophische Gingiva durch Zufuhr von Follikelhormon zu beeinflussen; jedoch nehme mit Absinken der normalen Ovarialfunktion (Klimakterium) die Empfindlichkeit gegen Sexualhormone ab, so daß diese zugeführten Hormone wirkungslos bleiben. Er stellte bei kastrierten Kaninchen unter hohen Dosen Follikelhormon eine hyperämisch-hypertrophe Gingiva fest und glaubt, daß diese Befunde auch auf Patienten zutreffend seien.
Nach MASSLER (1951) führt das Klimakterium zu Epithelatrophie mit Verminderung der Kornifikation und erhöhter Desquamation. Die Beschwerden des Postmenopausalen Syndroms verschwanden aber unter Vitaminen und/oder Östrogen.
1952 meint KUTZLEB, daß durch hohe Dosen von Corpus-luteum-Hormon eine derbe bindegewebige Hypertrophie und epitheliale Atrophie entstehe, die aus dem Ungleichgewicht von Follikel-Hormon und Corpus-luteum-Hormon resultiere. In diesem Falle empfiehlt er die Applikation von Follikel-Hormon.
MÜHLMANN untersuchte 1952 das weibliche Parodont und fand, daß das allmähliche Erlöschen der Follikulinbildung zu Störungen der Epithelausreifung und in der Folge zur Atrophie führe. Die atrophischen Formen sind nach seiner Ansicht vaginal und oral einer erfolgreichen Follikulinbehandlung zugänglich. SIEGMUND (1952) erweitert die Untersuchungen von KUTZLEB. Bei Goldhamstern und Kaninchen findet er orale

zyklische Veränderungen und Epithelabschilferungen ähnlich der Vagina. Untersuchungen von SCHREUSS, DÖRNER und SCHÖLDGEN (1953) kommen zum gleichen Ergebnis. Untersuchungen von STONE (1953) an älteren Männern zeigen, daß die Keratinisation im Alter abnimmt. Nach BULLOUGH (1955) übt Östriol einen stärkeren mitotischen Effekt an der Mäuse-Epidermis aus als Östradiol und Östron. LANGER (1956) untersuchte 1500 Patienten von denen 30 besonders starke Symptome des Schleimhautbrennens aufwiesen. Er vermutet altersbedingtes Versagen der Adaptation und Toleranz der Schleimhaut. Bei Patienten, die gegen sonstige Therapie resistent waren, erzielte er gute Erfolge mit Östrogenen oder Östrogen-Androgen-Kombinationen. MÜHLEMANN findet 1956, daß während der Menses der Keratinisations- und der Karyopyknose-Index am niedrigsten, im Intermenstruum am höchsten sind. Er schreibt, im Verlauf des Sexualzyklus der gesunden, geschlechtsreifen Frau erfolgen am Epithel der Gingiva periodische Desquamationserscheinungen, die mit den von SHORR und PAPANICOLAQU an der Vaginalschleimhaut beschriebenen dem Wesen nach identisch sind.
SCHÖNBAUER sagt 1957, auch die Mundschleimhaut nimmt an dem hormonal bedingten Zyklusgeschehen teil, ZITKA (1957) findet bei Zungenbrennen u.a. Spasmen kleiner Gefäße aus endokriner Ursache. Fälle mit endokrinen Störungen sprechen nach seiner Erfahrung auf Mischhormone gut an. REITHER (1959) behandelte eine 53-jährige Patientin mit Prothesenstomatitis mit Klimanosid R Depot und Eukliman und erzielte nach 7 Wochen Therapie vollständige Beschwerdefreiheit.
Er konnte aber nicht feststellen, inwieweit die Hormone an der Heilung beteiligt waren.
BANOCZY (1960) findet bei Frauen stärkere Keratinisation als bei Männern. Nach seinen Angaben erhöht Östron die Keratinbildung der Schleimhäute. MAURIZIO schreibt 1960, daß jedes Absinken des Östrogengehaltes im Blut eine Abstoßung (Desquamation) von Mundhöhlenepithel zur Folge habe, jedes Ansteigen des Östrogengehaltes eine Keratinisation. ZITKA (1960) sieht die Ursache des Zungenbrennens

im Klimakterium bedingt durch Hormonmangel. Nach DECHERT (1961) übt Östriol einen selektiven Einfluß auf Cervix uteri und Vagina aus. Es wird von 4 Patientenfällen des Syndroms "Brennender Mund" berichtet, bei denen eine Ovestin^{R}-Therapie durchgeführt wurde. 2 Patientinnen wurden beschwerdefrei, bei 2 Patientinnen konnte zumindest eine Besserung erzielt werden. HAHN findet 1961 eine Abnahme der gefalteten Epithelzellen im Alter. Untersuchungen von NEILL (1961) ergaben eine signifikante Reduzierung der Hydro-Androsterone bei Prothesenstomatitis. Diese Resultate bestätigen nach seiner Meinung die Annahme, daß endokrine Faktoren die Gewebsresistenz herabzusetzen vermögen. Weiter schreibt er, daß Störungen im Hormongleichgewicht verminderte Widerstandskraft der Mundschleimhaut gegenüber traumatischen Einflüssen zur Folge haben können. Zyklische Kerngrößenschwankungen des Epithels wurden von WITT (1961) untersucht. Er findet fast übereinstimmende Relation zwischen den Kerngrößen im Mund- und Vaginalepithel. Des weiteren weist er zyklusabhängige Kerngrößenschwankungen nach. Nach SCHULTZ-HAUDT und FROM (1961) sowie SCHULTZ-HAUDT und AAS (1962) sind östrogeninduzierte Epithelveränderungen Folge einer mitotischen Hyperaktivität des Gingivaepithels. Anstieg des Östrogenblutspiegels bewirke den Aufbau eines gut verhornten, widerstandsfähigen und infektionsresistenten Mundschleimhautepithels. Ein Abfall des Östrogenblutspiegels führe zu verstärkter Desquamation. BETHMANN (1965) findet bei seinen Untersuchungen der Gingiva, daß nach Östrogengabe die Wiedererwärmungszeit der Gingiva statistisch gesichert kürzer sei. Hieraus folgert er, Östradiol beeinflusse die Durchblutung der Gingiva deutlich. Je nach hormonell gesteuerter Grundstimmung sei die Gingiva mehr oder weniger anfällig gegen äußere Reize. JANSSENS (1965) beschreibt einen ähnlichen Aufbau von Gingiva und Vaginalepithel, wobei die Reaktion auf Östrogen an der Gingiva nicht so stark ist wie am Vaginalepithel. Nach seiner Aussage bewirken Östrogene ein normales Wachstum der menschlichen Mundschleimhaut und beseitigen Beschwerden wie Glossodynie, Brennen, Jucken, Trockenheit, Geschmackssensationen. ZIMMERMANN und ZIMMERMANN

nehmen 1965 keine Frauen in ihre Untersuchungen über exogene Einflüsse auf das Epithel auf, um möglichen hormonellen Einfluß auszuschließen. Ihre Untersuchungen an 647 Männern zeigen, daß die Verhornung im Alter signifikant abnimmt. Nach CAMILLERI und LANGE (1966) wird das Bild des Mundabstriches auch durch den Menstruationszyklus und endokrinologische Störungen beeinflußt. MAIN und RITCHIE (1967) untersuchten 5 Frauen mit Zyklus mit zytologischen Methoden und fanden eine ähnliche Periodizität der oralen Abstriche wie die Vaginalabstriche sie aufweisen. Hiernach nimmt ein veränderter Hormonspiegel Einfluß auf die Schleimhaut. FORMICOLA, WEATHERFORD und GRUPE untersuchten 1970 den Einfluß von H^3-Östradiol an Ratten. Sie fanden schon eine Stunde nach subkutaner Injektion eine hohe Rate H^3-Östradiol in Gingiva und Mucosa. Hieraus folgern sie, daß die Gingiva als Erfolgsorgan für Östrogen anzusehen ist und Östrogene auf die Gingiva Einfluß nehmen können.
GASSER beschreibt 1970 den Fall einer 61-jährigen Patientin mit Brennen der Zunge und des Rachens, die durch Hormongabe und Bellergal geheilt werden konnte.

KLINGER und KLINGER (1970) fanden bei ihren Untersuchungen über Ovulationshemmer, daß die Zyklusfragen am Mundepithel weniger stark als am Vaginalepithel ablesbar waren. Stärkeren Einfluß als die Ovulationshemmer wiesen Östrogengaben auf. Jedoch konnten sie keine klinische Veränderung nachweisen.
LITWACK, KENNEDY und ZANDER (1970) kommen zu dem Schluß, daß die orale Schleimhaut durch Östrogenmangel geschwächt wird und für eine Östrogentherapie empfindlich ist. Auch zeige die Wangenschleimhaut ähnliche Tendenz wie die Vaginalschleimhaut.
WAGNER und WAGNER teilten 1970 mit, daß eine Zunahme der Zellen mit pyknotischen Kernen im Abstrich als Wirkung der Östrogene zu werten ist. Sie stellten weiter fest, daß länger anhaltende, niedrige Östrogen-Dosen besser seien als eine kurzfristig hohe Dosis.

EL-ASHIRY, EL-KAFRAWY, NASR und YOUNIS untersuchten 1971 245 weibliche Patienten. Sie finden vergleichbare Veränderungen an der Schleimhaut unter Kontrazeptiva und während der Schwangerschaft.
DEASY, GROTA und KENNEDY (1972) finden eine Dickenzunahme des Gingivaepithels unter Östrogengabe. PUNNONEN und RAURAMO bestimmten 1974 den Östrogeneffekt an der Haut anhand der Dicke der Haut. Demnach besitzen Östrogene wohl nützlichen Effekt auf postmenopausale, metabolische Änderungen und beugen wohl postmenopausalen degenerativen Änderungen vor. ANNEROTH und WICTORIN finden 1975 bei Untersuchungen an 12 Patienten mit schwerer Prothesenstomatitis eine zahlenmäßige Reduktion der oberflächlichen Epithelzellen. PISANTY, RAFAELY und POLISHNIK untersuchten 1975 61 Patienten, die entweder mit Östrogenen, mit Östrogen und Progesteron oder mit Placebo bei gleichzeitiger Massage der Schleimhaut behandelt wurden. Sie kommen zu dem Ergebnis, daß eine Beschwerdebesserung nicht allein durch Hormone, sondern auch durch Massage zu erreichen ist. Nach BREUSTEDT (1976) führt eine Störung des Gleichgewichtes anaboler und kataboler Hormone zur Schwächung der Widerstandskraft der Zellen gegen äußere Einflüsse. Nach FESSELER (1977) wirken die meisten Hormone spezifisch auf bestimmte Organe oder Gewebe. JENKINS führt 1978 aus, daß das orale Epithel ein Erfolgsorgan für Östrogene ist; die Reaktion sei aber weniger deutlich als am Vaginalepithel. BAJARDI schreibt 1979, daß sich die Zeichen der Epithelatrophie in den Abstrichen von oraler und vaginaler Schleimhaut in vergleichbarer Form präsentieren.
Nach Untersuchungen an 90 Patienten (90 % Frauen) finden NIEDERMEIER, BECKER, CHRIST und HABERMANN (1979) keinen Unterschied der Plasma-Östradiol-Werte zwischen der Patientengruppe mit Beschwerden in einer Kontrollgruppe. Sie nehmen an, daß die zeitliche Abnahmerate der Plasma-Östradiol-Werte im Klimakterium maßgebend sei. Jedoch finden sie signifikante Besserung der Beschwerden unter Östrogen, ohne dieses zytologisch nachweisen zu können.

Sie glauben, daß hierfür die geringe Patientenzahl verantwortlich sein könne.
PLISCHKA und CARTELLIERI (1979) untersuchten Fälle mit Prothesenunverträglichkeit und fanden, daß die Hormonbehandlung mit konjugierten Östrogenen in einigen Fällen Besserung bringt.
VITTEK, HERNANDEZ, WENK, RAPPAPORT und SOUTHREN finden 1982 in der menschlichen Gingiva ein spezifisches Bindungsprotein für Östrogene.

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND METHODIK

3.1. Auswahl und Verteilung des Patientengutes

Nach klinischer Inspektion und Vorbehandlung der Patienten zum Ausschluß möglicher exogener, Lokal- und Regional- und interner Ursachen verblieben insgesamt 54 Patientinnen mit den Symptomen des Syndroms "Brennender Mund".

Entsprechend der zeitlichen Abfolge des Erscheinens der Patientinnen in der Sprechstunde wurden durch alternierende Vergabe von laufenden Nummern zwei Patientengruppen gebildet. Die Patientengruppe mit ungeradzahliger laufender Nummer (1, 3, 5, ... 55, 57, 59) war für eine Hormonbehandlung, die Patientengruppe mit geradzahliger laufender Nummer (2, 4, 6, ... 44, 46, 48) war für eine Placebobehandlung vorgesehen.

Die Patientenzahl in der Hormongruppe betrug zum Ende der Untersuchung 30 Patientinnen, in der Placebogruppe 24 Patientinnen.
Die Therapie erstreckte sich bei beiden Patientengruppen über einen Zeitraum von 3 Monaten. Die Patientinnen der Hormongruppe wurden mit 2 x 1 mg Östriol (Ovestin^{R})/ die, die Patientinnen der Placebogruppe mit 2 x 1 Placebotablette/ die therapiert.
Das Durchschnittsalter der Patientinnen der Hormongruppe betrug 58 Jahre, in den Grenzen von 45 und 80 Jahren.
Das Durchschnittsalter der Patientinnen in der Placebogruppe betrug 60 Jahre, in den Grenzen von 50 und 80 Jahren.

Aus Tabelle 1 ist eine Aufschlüsselung der Altersverteilung der Patienten beider Untersuchungsgruppen und des Gesamtpatientengutes ersichtlich.

	40-49J.	50-59J.	60-69J.	70-79J.	80-89J.
Gesamtpatientengut	4	29	13	6	2
Hormongruppe	4	15	8	2	1
Placebogruppe	0	14	5	4	1

Tab. 1: Altersverteilung des Patientengutes (in Jahren)

Tabelle 2 gibt eine Aufschlüsselung über das Alter der Patientinnen bei Eintritt in die Menopause für beide Untersuchungsgruppen und das Gesamtpatientengut.

	35-39J.	40-44J.	45-49J.	50-54J.	55-59J.
Gesamtpatientengut	1	4	15	31	3
Hormongruppe	0	4	7	18	1
Placebogruppe	1	0	8	13	2

Tab. 2: Alter der Patientinnen bei Eintritt in Menopause (in Jahren)

In Tabelle 3 ist eine Aufgliederung des Patientengutes hinsichtlich prothetischer Versorgung für beide Untersuchungsgruppen und das Gesamtpatientengut gegeben. Aufgeführt sind Anzahl der Versorgungen nur im Oberkiefer, nur im Unterkiefer, im Ober- und Unterkiefer und Anzahl der Patientinnen ohne Prothesen.

	OK	UK	OK+UK	Keine
Gesamtpatientengut	3	1	39	11
Hormongruppe	2	0	19	9
Placebogruppe	1	1	20	2

Tab. 3: Verteilung entsprechend der prothetischen Versorgung

3.2. Zytologische Untersuchungen und Auswertung

Bei allen Patientinnen wurden sowohl bei der Erst- wie auch bei der nach dreimonatiger Therapie folgenden Zweituntersuchung Abstriche der oralen Schleimhaut genommen.

Entnahmeorte waren jeweils linksseitig nach Mundspülung

- 1. der harte Gaumen,
- 2. die Gingiva,
- 3. die Wangeninnenseite.

Der Abstrich erfolgte mit sterilen Watteträgern wie u.a. von BAJARDI (1979) angegeben. Mit dieser Methode wurde ein ausreichend umfangreiches Zellmaterial gewonnen, ohne durch den Abstrich eine Verletzung des Epithels oder des tiefergelegenen Bindegewebes hervorzurufen.
Das Abstrichmaterial wurde auf einem Objektträger möglichst gleichmäßig ausgerollt. Anschließend wurden die Ausstrichpräparate mit Merckofix^{R}-Fixationsspray (MERCK) fixiert, um ein Austrocknen und Schrumpfen der Zellen zu verhindern.

Bei der Färbung zytologischer Ausstriche kommt es darauf an, eine möglichst deutliche Kernfärbung bei zarter Zytoplasmafärbung zu erreichen, die aber dennoch eine gute

Differenzierung zwischen Eosinophilie und Zyanophilie zuläßt. Unter den zahlreichen angegebenen Verfahren dürfte die von PAPANICOLAOU (1933) angegebene Färbung auch für die orale Zytodiagnostik am besten geeignet sein.
Der Ablauf der Färbung nach Papanicolaou und die eingesetzten Lösungen in zeitlicher Abfolge sind in Tabelle 4 wiedergegeben (Seite 36).

Die Auswertung der von den Patientinnen gewonnenen Daten erfolgte jeweils nach Abschluß der 3-monatigen Therapie. Sowohl für die Hormongruppe wie für die Placebogruppe wurden die zytologischen Präparate und die Blutproben ohne Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgewertet.

Zur Beurteilung von Veränderungen in der Zellzusammensetzung im Abstrichpräparat war es notwendig, die im Ausstrich vorkommenden Zelltypen zu klassifizieren.
In der Literatur werden hierzu verschiedenste Methoden angegeben. Als gut geeignet hat sich die von LANGE (1965) angegebene Methode erwiesen.
Er teilt die im Abstrichpräparat vorkommenden Epithelzellen entsprechend der histologischen Einteilung und des Färbeverhaltens in 6 Gruppen ein (Abbildungen 1 und 2, Seite 14,15).

Das Ausstrichpräparat wurde zunächst durchgemustert, um eine repräsentative Stelle aufzufinden. Die Auswertung des Präparates umfaßte die Auszählung von 100 Zellen und ihre Zuordnung zu den in Abbildung 2 (s. Seite 15) dargestellten Gruppen. Epithelzellen, die sowohl eosinophiles wie zyanophiles Zytoplasma aufwiesen, wurden gemäß ihrem überwiegenden Färbeverhalten der entsprechenden Gruppe zugeordnet.

Zur weiteren Auswertung der je Präparat ausgezählten Zellen, sollte die Erstellung verschiedener Indices dienen.
Hier gibt BOSCHMANN (1960) verschiedene Kriterien an.
Der Oberlfächenzell-Index stellt bei ihm das Häufigkeitsverhältnis zwischen Oberflächen- und Nichtoberflächenzellen dar.

LÖSUNG		ZEIT
- 1.	80 % Alkohol	1/2 Minute
- 2.	70 % Alkohol	1/2 Minute
- 3.	50 % Alkohol	1/2 Minute
- 4.	Aqua dest.	1/2 Minute
- 5.	Hämatoxylin (Harris)	6 Minuten
- 6.	Aqua dest.	1/2 Minute
- 7.	0,25 %-ige wässrige Salzsäure	1/2 Minute
- 8.	fließendes Wasser	6 Minuten
- 9.	Aqua dest.	1/2 Minute
-10.	50 % Alkohol	1/2 Minute
-11.	70 % Alkohol	1/2 Minute
-12.	80 % Alkohol	1/2 Minute
-13.	95 % Alkohol	1/2 Minute
-14.	Orange (OG 6)	1 1/2 Minuten
-15.	95 % Alkohol	1/2 Minute
-16.	95 % Alkohol	1/2 Minute
-17.	EA 50	1 1/2 Minuten
-18.	95 % Alkohol	1/2 Minute
-19.	95 % Alkohol	1/2 Minute
-20.	95 % Alkohol	1/2 Minute
-21.	Absoluter Alkohol	1/2 Minute
-22.	Xylol-Alkohol (zu gleichen Teilen)	1/2 Minute
-23.	Xylol	1/2 Minute
-24.	Xylol	1/2 Minute

Tab. 4: Färbemethode nach Papanicolaou
Ergebnis der Färbung nach Papanicolaou:
Zellkerne: schwarzblau bis violett,
Zytoplasma: eosinophile Zellen: rot bis rosa und orange bis gelb,
zyanophile Zellen: blau bis hellgrün

Weiter nennt er den Eosinophilie-Index, als zahlenmäßiges Verhältnis zwischen eosinophilen und zyanophilen Zellen. Der Karyopyknose-Index ist für BOSCHMANN (1960) das wichtigste Kriterium der Östrogenwirkung. Hierin faßt er das Zahlenverhältnis zwischen Zellen mit pyknotischen und nichtpyknotischen (bläschenförmigen) Zellkernen.

In dieser Arbeit wurden folgende Indices als Auswertungskriterien gewählt:

- 1. Keratinisations-Index (KI),

er gibt das Verhältnis zwischen der Zahl der kernlosen Superficialzellen und der Gesamtzahl aller ausgezählten Zellen wieder:

$$KI = \frac{ST\ 3}{ST3 + ST2 + ST1 + IT + OBT + IBT} \times 100.$$

Ein Keratinisations-Index von 100 bedeutet, daß nur kernlose Superficialzellen (ST 3) im Abstrich vorhanden waren, ein Keratinisations-Index von 0 bedeutet, daß nur kernhaltige Zellen im Abstrich vorhanden waren.

- 2. Karyopyknose-Index (KPI),

er gibt das Verhältnis zwischen der Zahl der Zellen mit pyknotischem Kern und der Gesamtzahl aller kernhaltiger Zellen wieder:

$$KPI = \frac{ST\ 2}{ST2 + ST1 + IT + OBT + IBT} \times 100.$$

Ein Karyopyknose-Index von 100 bedeutet, daß alle kernhaltigen Zellen im Abstrich einen pyknotischen Kern enthielten, ein Karyopyknose-Index von 0 bedeutet, daß keine Zellen mit pyknotischem Kern (ST 2) vorhanden waren.

- 3. Superficial-Index (SI),

er gibt das Verhältnis zwischen der Summe der Zellen ohne Zellkern und der Zellen mit pyknotischem Zellkern (ST 3 + ST 2) und der Gesamtzahl aller ausgezählten Zellen an:

$$SI = \frac{ST\ 3 + ST\ 2}{ST3 + ST2 + ST1 + IT + OBT + IBT} \times 100.$$

Ein Superficial-Index von 100 bedeutet, daß nur kernlose Zellen und Zellen mit pyknotischen Kernen im Abstrich vorhanden sind, ein Superficial-Index von 0 bedeutet, daß im Abstrich keine Zellen ohne Kern oder mit pyknotischem Kern vorhanden waren.

- 4. Eosinophilie-Index (EI),

er gibt das Verhältnis zwischen der Summe der eosinophilen, kernhaltigen Zellen und der Summe aller kernhaltiger Zellen wieder:

$$EI = \frac{ST\ 2 + ST\ 1}{ST2 + ST1 + IT + OBT + IBT} \times 100.$$

Ein Eosinophilie-Index von 100 bedeutet, daß alle kernhaltigen Zellen im Abstrich eosinophiles Färbeverhalten zeigen, ein Eosinophilie-Index von 0 bedeutet, daß alle kernhaltigen Zellen im Abstrich zyanophiles Färbeverhalten zeigen.

- 5. Zyanophilie-Index (ZI),

er gibt das Verhältnis zwischen der Summe der zyanophilen Zellen und der Gesamtzahl aller ausgezählten Zellen wieder:

$$ZI = \frac{IT + OBT + IBT}{ST3 + ST2 + ST1 + IT + OBT + IBT} \times 100.$$

Ein Zyanophilie-Index von 100 bedeutet, daß alle Zellen im Abstrich zyanophiles Färbeverhalten zeigen, ein Zyanophilie-Index von 0 bedeutet, daß alle Zellen im Abstrich eosinophiles Färbeverhalten zeigen.

- 6. Basalzell-Index (BZI),

er gibt das Verhältnis zwischen der Summe aller zyanophilen Zellen und der Summe aller kernhaltiger Zellen wieder:

$$BZI = \frac{IT + OBT + IBT}{ST2 + ST1 + IT + OBT + IBT} \times 100.$$

Ein Basalzell-Index von 100 bedeutet, daß alle Zellen im Abstrich zyanophiles Färbeverhalten zeigen, ein Basalzell-Index von 0 bedeutet, daß keine zyanophilen Zellen im Abstrich enthalten waren.

- 7. Reifungs-Index (RI),

er gibt den Reifungsgrad der Schleimhaut wieder. Es werden die verschiedenen Zellformen mit jeweils unterschiedlichen Faktoren multipliziert:

	ST3	ST2	ST1	IT	OBT	IBT
Faktor	1,0	0,8	0,6	0,4	0,2	0,0

Anschließend wird die Summe aller Produkte ermittelt. Ein Reifungs-Index von 100 bedeutet, daß nur Zellen ohne Zellkern im Abstrich vorhanden waren, ein Reifungs-Index von 0 bedeutet, daß nur Basalzellen im Abstrich vorhanden waren.

Zur graphischen Darstellung der ermittelten Zahlenwerte ist das von LANGE (1965) angegebene Zytogramm gut geeignet. Auf der Abszisse ist hierbei die laufende Zelldifferenzierung beginnend links mit den Basalzellen (IBT) bis hin zu den kernlosen Superficialzellen (ST 3) rechts aufgetragen. Auf der Ordinate ist die prozentuale Verteilung der einzelnen Zellklassen verzeichnet.

Nach LANGE (1965), der die Funktion und Reaktion des Gingivaepithels untersuchte, nimmt die Kurve des Gingivazytogramms an der gesunden Gingiva einen annähernd linearen Verlauf. Sie spiegelt die epitheliale Differenzierung in der gesunden Gingiva wider, die weder funktioneller Überbeanspruchung noch inflammatorischen Einflüssen unterliegt. LANGE beschreibt, daß an der erkrankten Gingiva bei entzündlichen Veränderungen eine Linksverschiebung und Abflachung dieser Kurve zu beobachten ist. Bei stärkerer mechanischer Beanspruchung der Gingiva kommt es zu einer Rechtsverschiebung der Kurve mit einem hohen Maximum der verhornten, kernlosen Zellen.

Zur graphischen Darstellung der Indices ist das Histogramm geeignet. Auf der Abszisse werden die verschiedenen Indices aufgetragen, auf der Ordinate ist die prozentuale Verteilung angegeben.

Werden in solchen graphischen Darstellungen (Zytogramm und Histogramm) sowohl die Ergebnisse der Erst- wie auch der Zweituntersuchung aufgeführt, so ist optisch leicht der "Trend" der Veränderungen im Zellbild zu erkennen.

3.3. Serumgehaltsbestimmung von E_2, LTH, FSH, LH und Auswertung

Allen Patientinnen wurden vor Beginn und nach Beendigung der 3-monatigen Östriol- bzw. Placebotherapie 10 ml Blut aus der Armvene entnommen.
Zur Gerinnungshemmung wurde das Blut mit Heparin versetzt und zunächst im Kühlschrank aufbewahrt. Zum Ende eines jeden Untersuchungstages wurden die gesammelten und codierten Blutproben zentrifugiert und das Serum anschließend abpipettiert.

Für die Bestimmung des Östradioles wurden 500 ml Serum, für die Bestimmung von LTH, FSH und LH je 200 ml Serum pipettiert. Die so gewonnenen Proben wurden erneut codiert und eingefroren. Erst als die Proben der Erst- und Zweituntersuchung vorlagen, wurden die entsprechenden Hormonwerte im Serum bestimmt, um somit Fehler verschiedener Meßreihen auszuschalten.

Die Bestimmung des Serumgehaltes an Östradiol wurde mit dem "^{125}J-Östradiol Direkt Radioimmunoassay Kit" des Eidgen. Institutes für Reaktorforschung durchgeführt.
Dieser Test erlaubt eine einfache und schnelle Bestimmung von Östradiol in Serum. Dabei wird ein ^{125}J-Oestradiol-Tracer eingesetzt und ein festkörpergebundener zweiter Antikörper zur Trennung von gebundenem und freiem Tracer verwendet.
Im Kit sind folgende Reagenzien enthalten:

1.) Pufferkonzentrat, das mit lauwarmem Wasser flüssig gemacht und mit Aqua dest. auf 100 ml verdünnt wird.

2.) 125-J-Oestradiol-Tracer, der mit 9 ml Puffer verdünnt wird.

3.) Oestradiol-Serumstandards, die folgende Mengen Oestradiol enthalten:

Standard "0" = 0 pg/ml, Standard "1" = 10 pg/ml,
Standard "2" = 40 pg/ml, Standard "3" = 100 pg/ml,
Standard "4" = 400 pg/ml, Standard "5" = 1000 pg/ml.

4.) Anti-Oestradiolserum, das mit 10 ml Puffer aufgelöst wird.

5.) Immunosorbent, der festkörpergebundene zweite Antikörper. Er wird mit 50 ml Puffer aufgeschlämmt.

Die Röhrchen für "Total Counts", nichtspezifische Bindung, die Standards, sowie die Röhrchen für die unbekannten Proben werden nach Herstellervorschrift pipettiert. Es sollten Doppelbestimmungen angesetzt werden. Alle Röhrchen werden kurz geschüttelt (Vortex), dann wird der Ansatz 2 Stunden bei 37° C im Wasserbad inkubiert. Zu jedem Röhrchen, außer "TotalCounts", werden 500 µl Immunosorbent pipettiert, die Röhrchen kurz geschüttelt und 30 Minuten bei 37° C im Wasserbad inkubiert. Dann werden die Röhrchen 10 Minuten bei 2000 g zentrifugiert. Sofort nach dem Anhalten der Zentrifuge wird der Überstand abgesaugt oder abdekantiert. Die Röhrchen werden 1 Minute im Gammazähler gemessen.

Eine Standardkurve wird erstellt, indem man auf halblogarithmischem Papier die Zählrate gegen pg/ml Oestradiol aufgezeichnet. Die Eichkurve kann auch normalisiert aufgezeichnet werden, indem man die Zählrate des jeweiligen Standards durch die Zählrate des Nullstandards dividiert und den Quotienten anstatt der Zählrate aufzeichnet. Die normalisierte Standardkurve kann auf halblogarithmischem oder Logit-Log-Papier gezeichnet werden. Mit Hilfe der Standardkurve können nun die Werte unbekannter Proben abgelesen werden.

Die Bestimmung des Prolactin (LTH) wurde mit dem "GammaDab^{R} (125)I) Prolactin Radioimmunoassay Kit" der Clinical Assays Division of Travenol Laboratories, USA durchgeführt.
In diesem Test wird durch die Zugabe zweier Antikörper gebundenes und ungebundenes Prolactin durch Zentrifugation getrennt.
Im Kit sind folgende Reagenzien enthalten:

1.) (125 I) Prolactin Tracer, der mit 6,5 ml Aqua dest. gelöst wird.

2.) Kaninchen-Anti-Prolactin-Serum, lösen in 13 ml Aqua dest.

3.) Pferde-Anti-Kaninchen-Serum, lösen in 130 ml Aqua dest.

4.) Prolactin-Kontroll-Serum, enthält 25 $\pm$ 5,0 ng/ml, lösen in 1 ml.

5.) Prolactin-Blank-Probe, enthält 0 ng/ml, lösen in 10 ml Aqua dest.

6.) Prolactin-Standards, in der Verdünnungsreihe 5,0 , 10, 20, 50, 100, 200 ng/ml.

Die Vorbereitung der Teströhrchen und das Abpipettieren erfolgen nach Vorschrift des Herstellers. Die Röhrchen werden in einem Wasserbad bei $37^{O} \pm 2^{O}$ C für 5 Minuten inkubiert. Zentrifugieren bei 1500 x g für 25 Minuten. Dekantieren des Überstandes ausgenommen die "Total Counts". Anschließend werden alle Röhrchen im Gammazähler gemessen, Zeit 1 Minute.
Eine Standardkurve wird erstellt, indem auf halblogarithmischem Papier die Zählrate gegen die Konzentration Prolactin in

ng/ml aufgetragen wird.
Mit Hilfe dieser Standardkurve können nun die Werte unbekannter Patientenproben ermittelt werden.

Die Bestimmung des FSH und LH erfolgte mit dem Radioimmunoassay nach der "Doppel-Antikörper-Technik" der Serono Labs., Freiburg.

In diesem Test wird durch die Zugabe zweier Antikörper ein Doppel-Antikörper-Komplex gebildet, der durch Zentrifugation von dem ungebundenen freien Antigen abgetrennt und das im Überstand verbliebene freie FSH oder LH entfernt wird.
Im Kit sind folgende Reagenzien enthalten:

1.) Puffer, der mit 120 ml bidestilliertem Wasser gelöst wird.

2.) Antikörper, der mit 12,5 ml Puffer gelöst wird.

3.) Standard, der für FSH in der Verdünnungsreihe 50, 100, 200, 400, 800, 1600 ng LER 907/ml und für LH in der Verdünnungsreihe 25, 50, 100, 200, 400, 800 ng LER 907/ml hergestellt wird.

4.) 125 J - HCG, das mit 12,5 ml Puffer gelöst wird.

5.) Anti-RGG (Anti-Kaninchen-Gamma-Globulin), der zweite Antikörper, der mit 12,5 ml Puffer gelöst wird.

6.) Serotest, Kontrollserum, das mit 1,0 ml bidestilliertem Wasser gelöst und zur Bestimmung der Qualitätskontrolle mitgeführt wird.

Die Vorbereitungen der Teströhrchen und das Abpipettieren erfolgen nach Vorschrift des Herstellers. Es sollten Doppelbestimmungen angesetzt werden.
Die Röhrchen werden gut gemischt, mit Parafilm verschlossen und über Nacht (16-24 h) bei Raumtemperatur inkubiert. Zusetzen von 0,1 ml Anti-RGG (2. Antikörper), Röhrchen gut mischen, mit Parafilm verschließen und 2 Stunden bei Raumtemperatur inkubieren. Bidestilliertes Wasser zusetzen (1,0 ml).
Zentrifugieren aller Röhrchen etwa 90 Minuten bei 1500 bis 3000 x g oder mehr. Danach wird der Überstand sofort vorsichtig dekantiert und der letzte Tropfen mit einem Stück Filterpapier entfernt.

Die Radioaktivität im Rückstand jedes Teströhrchens wird 1 Minute im Gammaprobenwechsler im Spektrum von 125 - Jod gemessen. Nach Abzug des Leerwertes wird die Durchschnittszählrate aller Doppelbestimmungen errechnet. Von dem Standard "0" wird der prozentuale Anteil der Standards "1" bis "6" errechnet und auf die Ordinate von semilogarithmischem oder Logit-Log-Papier übertragen.
Auf der Abszisse werden die LH- bzw. FSH-Konzentrationen aufgetragen.

Mit Hilfe der nun erstellten Standard-Eichkurve können die Werte unbekannter Patientenproben auf der Abszisse abgelesen werden.

Bei Frauen in der Menopause werden von den Herstellern folgende Normalbereiche für die Hormonwerte angegeben, die bei einem größeren Patientenkollektiv mit den entsprechenden Kits ermittelt wurden:

Oestradiol		10 - 35 pg/ml
FSH	über	800 ng/ml
LH	über	200 ng/ml
LTH		5 - 15 ng/ml.

3.4. Statistik

Die Aufgabe der Prüfstatistik besteht darin, anhand von Stichproben bestimmte Aussagen bzw. Hypothesen zu prüfen. Man zieht dazu mit Hilfe statistischer Prüfmethoden Schlüsse aus den mit Hilfe von Stichproben gewonnenen Meßwerte.
Da es keine absolute Aussage darüber gibt, ob eine Hypothese richtig oder falsch ist, müssen bestimmte Maßstäbe für die Annahme oder Ablehnung einer Hypothese festgelegt werden. Einer dieser Maßstäbe ist die Irrtumswahrscheinlichkeit α. Bei einem α = 5 % geht man davon aus, daß man für 5 % aller Stichproben oder aller Meßwerte die Nullhypothese verwirft. Nullhypothese besagt, daß die Stichprobe der Grundgesamtheit entstammt.
Aussagen, die aufgrund der Annahme der Nullhypothese mit 5 % Irrtumswahrscheinlichkeit getroffen wurden, bezeichnet man als signifikant.
Aussagen, die aufgrund der Annahme der Nullhypothese mit 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit getroffen werden, bezeichnet man als sehr signifikant. Der Bereich der Werte, die der Nullhypothese zugerechnet werden, wird also größer. Die Nullhypothese wird auf dem 1 %-Niveau leichter angenommen als auf den 5 %-Niveau. Auf dem 5 %-Niveau wird man also umgekehrt die Nullhypothese eher verwerfen als auf dem 1 %-Niveau.

Die Aufgabe der Prüfstatistik ist es also, dem Untersuchenden Methoden an die Hand zu geben, um entweder eine Aussage (Nullhypothese) mit einer bestimmten Irrtumswahrscheinlichkeit α zu bestätigen oder sie zu verwerfen.
Hierzu gibt es eine Reihe von Tests, die derartige Fragestellungen beantworten helfen.

Der U-Test (Wilcoxon, Mann, Whitney) dient zum Vergleich zweier unabhängiger Stichproben bei nicht normalverteilten Werten. Es soll hiermit ermittelt werden, ob sich die

Mittelwerte signifikant oder nur zufällig voneinander unterscheiden. Hierzu werden die beiden Stichproben (n_1 und n_2) in einer gemeinsamen aufsteigenden Reihe angeordnet und jeder Wert mit einer entsprechenden Rangzahl versehen. Dabei muß vermerkt werden, zu welchem Wert der beiden Stichproben der jeweilige Rangplatz zugeordnet ist. Es wird die Summe der Rangzahlen (R_1 und R_2) gebildet und die Prüfgrößen U_1 und U_2 errechnet. Die kleinere der beiden Prüfgrößen dient als Vergleichsprüfgröße U zu einem kritischen Tabellenwert U_o. Ist U kleiner oder gleich U_o, dann ist die Nullhypothese abzulehnen, es besteht dann mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Reihen.

Beim WILCOXON-TEST für zwei abhängige Stichproben (Paardifferenztest) wird eine Normalverteilung nicht vorausgesetzt. Zur Durchführung des Tests bildet man von allen Wertepaaren die Differenzen.
Die absoluten Beträge der Differenzen bringt man in eine aufsteigende Rangfolge. Bei jeder Rangzahl wird vermerkt, ob die zugehörige Differenz positiv oder negativ ist. Anschließend bildet man die Summe R_n der negativen und R_p der positiven Differenzen. Als Vergleichsprüfgröße zu einem kritischen Tabellenwert R_o wählt man die kleinere der Summen R_n bzw. R_p.
Ist die Vergleichsprüfgröße kleiner oder gleich dem kritischen Tabellenwert, so wird die Nullhypothese zurückgewiesen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit α besteht dann ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Reihen.

Liegen Meßreihen von zwei Merkmalen vor, die jeweils an einem Merkmalsträger gemessen wurden, so ist es oft wichtig zu wissen, ob die beiden Größen miteinander korrelieren, also voneinander abhängig sind.
Um eine lineare Abhängigkeit testen zu können, ist der Korrelations-Koeffizient r von Wichtigkeit.

Man berechnet "r" und kann dann bei einer vorgegebenen Irrtumswahrscheinlichkeit α mit Hilfe von Tabellen testen, ob die Größen miteinander korrelieren.
Ein Korrelations-Koeffizient von r = 1 bedeutet eine völlige Determiniertheit, d.h. zu jedem beliebigen "x" gehört ein festes "y" und umgekehrt.
Jedoch ist damit nicht ausgesagt, daß die eine Variable Ursache für die andere ist (Kausalität) (HARMS 1979; RAMM und HOFMANN 1982).

4. ERGEBNISSE UND AUSWERTUNG

4.1. Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen der mit Östriol behandelten Patientinnen

Abstriche von Gaumen, Wange und Gingiva wurden vor Beginn und nach Beendigung der 3-monatigen Östriol-Therapie genommen. Je Ausstrich wurden 100 Zellen ausgezählt. Das Ergebnis der Auszählung der einzelnen Zelltypen (siehe Seite 15) ist in Tabelle 5 wiedergegeben.
Die Erstuntersuchung ist mit "a", die Zweituntersuchung ist mit "b" bezeichnet.
Es ist jeweils der Mittelwert der Auszählung der Präparate von Gaumen, Wange und Gingiva in Prozent aufgeführt, wobei "n" die Anzahl der Patientinnen angibt.

Den Werten aus Tabelle 5 ist zu entnehmen:

- 1. die Verhornung der Mundschleimhaut ist am Gaumen am stärksten, an der Gingiva weniger stark und an der Wange am schwächsten,

- 2. Zunahme der Keratinisation an Gaumen, Wange und Gingiva während der Östriol-Therapie,

- 3. Zunahme der Zellen mit pyknotischen Zellkernen an Gaumen, Wange und Gingiva während der Östriol-Therapie,

- 4. Abnahme der unreiferen, zyanophilen Zellen an Gaumen, Wange und Gingiva während der Östriol-Therapie.

Die Behandlung mit Östriol hat zu einer Verschiebung im Zellbild zu den oberflächlicheren Zellen geführt, das Epithel an Gaumen, Wange und Gingiva ist widerstandsfähiger geworden.

		n	Gaumen	Wange	Gingiva
ST 3	a	30	73,1	4,5	26,2
	b	30	80,1	6,4	28,1
ST 2	a	30	7,2	20,9	13,3
	b	30	9,5	37,1	25,2
ST 1	a	30	16,4	55,4	48,8
	b	30	10,3	53,7	43,8
IT	a	30	2,8	18,9	11,7
	b	30	0,07	2,8	2,7
OBT	a	30	0,3	0,0	0,03
	b	30	0,0	0,0	0,03
IBT	a	30	0,0	0,03	0,0
	b	30	0,0	0,0	0,0

Tab. 5: Häufigkeitsverteilung der Epithelzellen in Prozent im Ausstrichpräparat der Erst- und Zweituntersuchung an Gaumen, Wange und Gingiva (Hormongruppe).
Zunahme der Keratinisation und der Zahl der Zellen mit pyknotischen Zellkernen unter der Östriol-Therapie.

In den Abbildungen 5, 6 und 7 sind die Werte aus Tabelle 5 in Form des von LANGE (1965) angegebenen Zytogrammes (siehe Seite 41) graphisch dargestellt.
Auf der Abszisse ist von links nach rechts die laufende Zelldifferenzierung (siehe Seite 14) aufgetragen. Auf der Ordinate sind die Mittelwerte der einzelnen Zelltypen in Prozent aufgezeichnet.

Abbildung 5 zeigt die Gaumenzytogramme der Erst- (0 ——— 0) und Zweituntersuchung (Δ ----- Δ).
Aus dem Vergleich der beiden Kurven ist ersichtlich:

- 1. Zunahme der Keratinisation und der Zahl der Zellen mit pyknotischen Kernen,

- 2. Verschiebung der Kurve der Zweituntersuchung in Richtung eines linearen Verlaufes.

Abbildung 6 zeigt die Wangenzytogramme der Erst- (0 ——— 0) und Zweituntersuchung (Δ -----Δ).
Aus dem Vergleich der beiden Kurven ist ersichtlich:

- 1. Zunahme der Keratinisation und starke Zunahme der Zellen mit pyknotischen Kernen,

- 2. Verschiebung der Kurve der Zweituntersuchung in Richtung eines linearen Verlaufes.

Abbildung 7 zeigt die Gingivazytogramme der Erst- (0 ——— 0) und Zweituntersuchung (Δ ----- Δ).
Aus dem Vergleich der beiden Kurven ist ersichtlich:

- 1. Zunahme der Keratinisation und starke Zunahme der Zellen mit pyknotischen Kernen,

- 2. Verschiebung der Kurve der Zweituntersuchung in Richtung eines linearen Verlaufes.

Die Behandlung mit Östriol hat zu einer Verschiebung im Zellbild zu den oberflächlicheren Zellen geführt, das Epithel hat an Stabilität zugenommen.

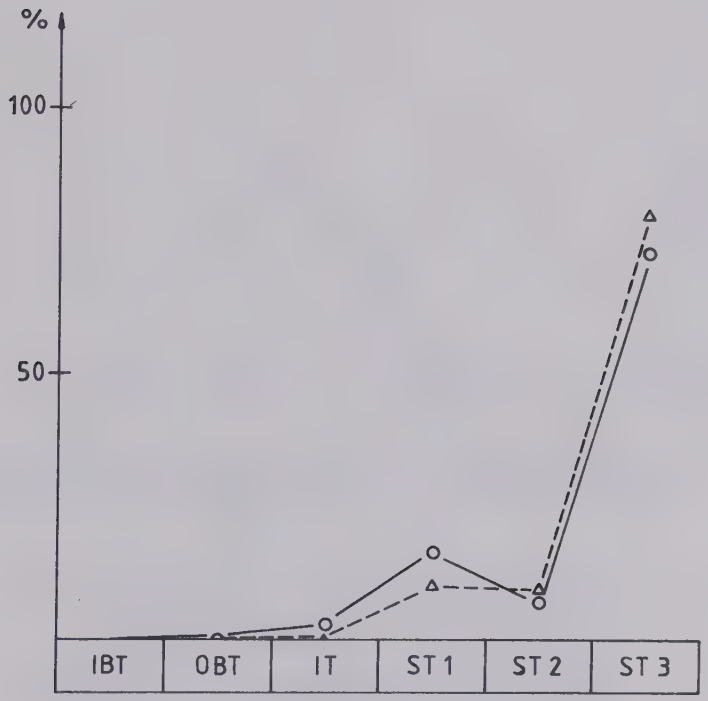


Abb. 5: Gaumenzytogramme der mit Östriol behandelten Patientinnen. (0 —— 0 Erstuntersuchung, Δ --- Δ Zweituntersuchung).
Zunahme der Keratinisation und Rechtsverschiebung im Epithelzellbild

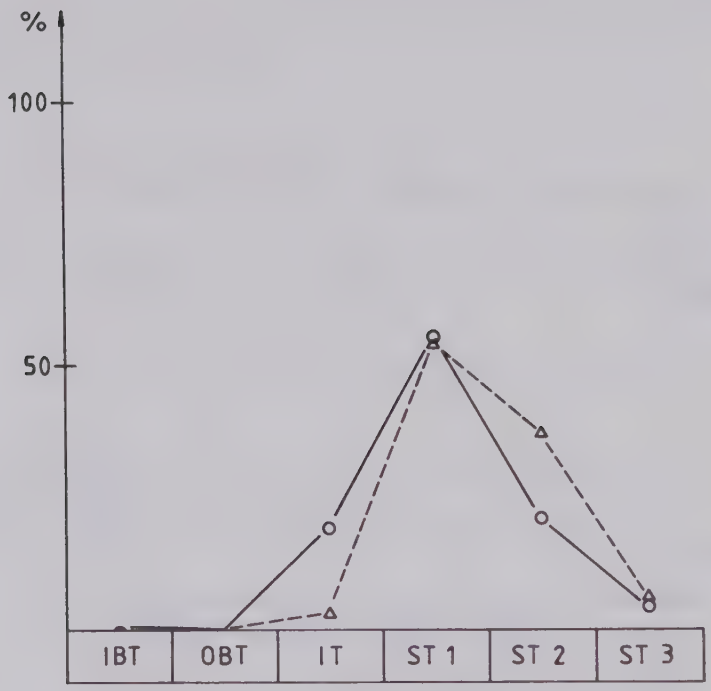


Abb. 6: Wangenzytogramme der mit Östriol behandelten Patientinnen (0 —— 0Erstuntersuchung, Δ --- Δ Zweituntersuchung).

Zunahme der Keratinisation und Rechtsverschiebung im Epithelzellbild

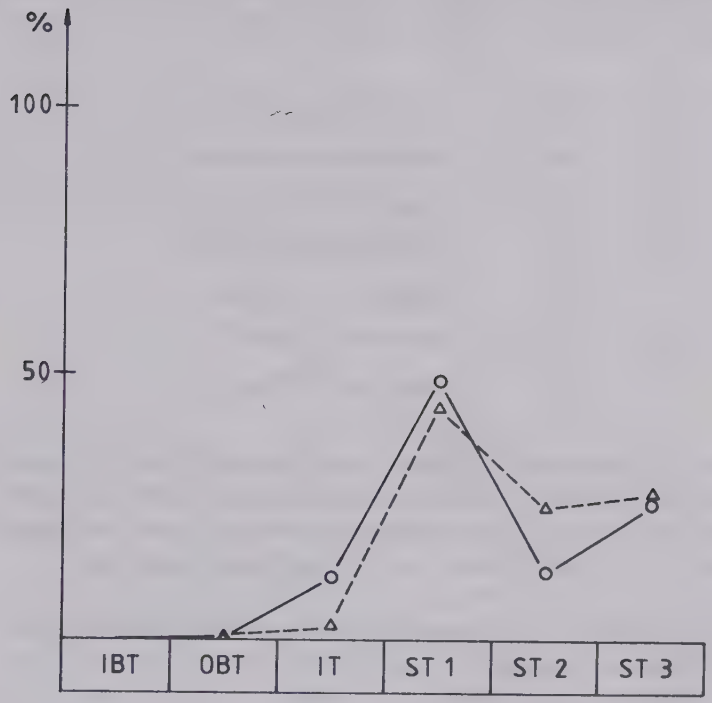


Abb. 7: Gingivazytogramme der mit Östriol behandelten Patientinnen (0 —— 0 Erstuntersuchung, Δ --- Δ Zweituntersuchung).
Zunahme der Keratinisation und Rechtsverschiebung im Epithelzellbild

Aus den Werten der Zellzählung im Ausstrichpräparat von Gaumen, Wange und Gingiva lassen sich die folgenden Zell-Indices berechnen (siehe Seiten 37-40):

- 1. KI = Keratinisations-Index,
- 2. KPI = Karyopyknose-Index,
- 3. SI = Superficial-Index,
- 4. EI = Eosinophilie-Index,
- 5. ZI = Zyanophilie-Index,
- 6. BZI = Basalzell-Index,
- 7. RI = Reifungs-Index.

Die zahlenmäßige Größe der einzelnen Indices ist jeweils für den Gaumen, die Wange und die Gingiva für die Erst- (a) und Zweit- (b) -Untersuchung in Tabelle 6 wiedergegeben. Mit "n" ist die Anzahl der Patientinnen bezeichnet.

Beim Vergleich der berechneten Werte für die Erst- und Zweituntersuchung ist festzustellen:

- 1. der Keratinisations-Index (KI) nimmt zu,
- 2. der Karyopyknose-Index (KPI) nimmt zu,
- 3. der Superficial-Index (SI) nimmt zu,
- 4. der Eosinophilie-Index (EI) nimmt zu,
- 5. der Zyanophilie-Index(ZI) nimmt ab,
- 6. der Basalzell-Index (BZI) nimmt ab,
- 7. der Reifungs-Index (RI) nimmt zu.

Diese Aussage trifft für den Gaumen, die Wange und die Gingiva zu und drückt eine Verschiebung des Zellbildes zu den oberflächlichen Zellen und eine zunehmende Reifung des oralen Epithels bei den mit Östriol behandelten Patientinnen aus.

		n	Gaumen	Wange	Gingiva
KI	a	30	73,1	4,5	26,2
	b	30	80,1	6,4	28,1
KPI	a	30	38,7	22,2	20,8
	b	30	65,4	40,2	40,0
SI	a	30	80,3	25,3	39,5
	b	30	89,6	43,5	53,4
EI	a	30	89,6	80,8	85,2
	b	30	99,9	97,1	95,9
ZI	a	30	3,1	19,0	11,7
	b	30	0,1	2,8	2,7
BZI	a	30	10,0	19,7	14,8
	b	30	0,1	2,9	3,9
RI	a	30	89,9	62,0	70,8
	b	30	93,9	69,4	75,7

Tab. 6: Zell-Indices für Gaumen, Wange und Gingiva, berechnet nach den Werten aus Tabelle 5 (Hormongruppe).

Zunahme der Oberflächenzell-Indices und zunehmende Reifung des Epithels

Die graphische Darstellung der Indices in Histogrammen ist in den Abbildungen 8, 9 und 10 wiedergegeben.
Auf der Abszisse sind von links nach rechts die Indices (siehe Seite 56) aufgetragen, auf der Ordinate ist die Verteilung in Prozent angegeben.

(Erstuntersuchung, Zweituntersuchung).

In Abbildung 8 sind die Zell-Indices für den Gaumen dargestellt. Aus dem Vergleich des jeweiligen Index-Paares ist ersichtlich:

- 1. Zunahme der Indices der oberflächlicheren Zellen,
- 2. Abnahme der Indices der tieferen Zellen,
- 3. Zunahme des Reifungs-Indexes.

In Abbildung 9 sind die Zell-Indices für die Wange dargestellt. Aus dem Vergleich des jeweiligen Index-Paares ist ersichtlich:

- 1. Zunahme der Indices der oberflächlicheren Zellen,
- 2. Abnahme der Indices der tieferen Zellen,
- 3. Zunahme des Reifungs-Indexes.

In Abbildung 10 sind die Zell-Indices für die Gingiva dargestellt. Aus dem Vergleich des jeweiligen Index-Paares ist ersichtlich:

- 1. Zunahme der Indices der oberflächlicheren Zellen,

- 2. Abnahme der Indices der tieferen Zellen,
- 3. Zunahme des Reifungs-Indexes.

Während der Östriol-Therapie ist es zu einer Verschiebung im Zellbild von Gaumen, Wange und Gingiva von den tieferen zu den oberflächlicheren Zellen und einer stärkeren Keratinisation gekommen. Das Epithel ist stärker ausgereift und widerstandsfähiger.

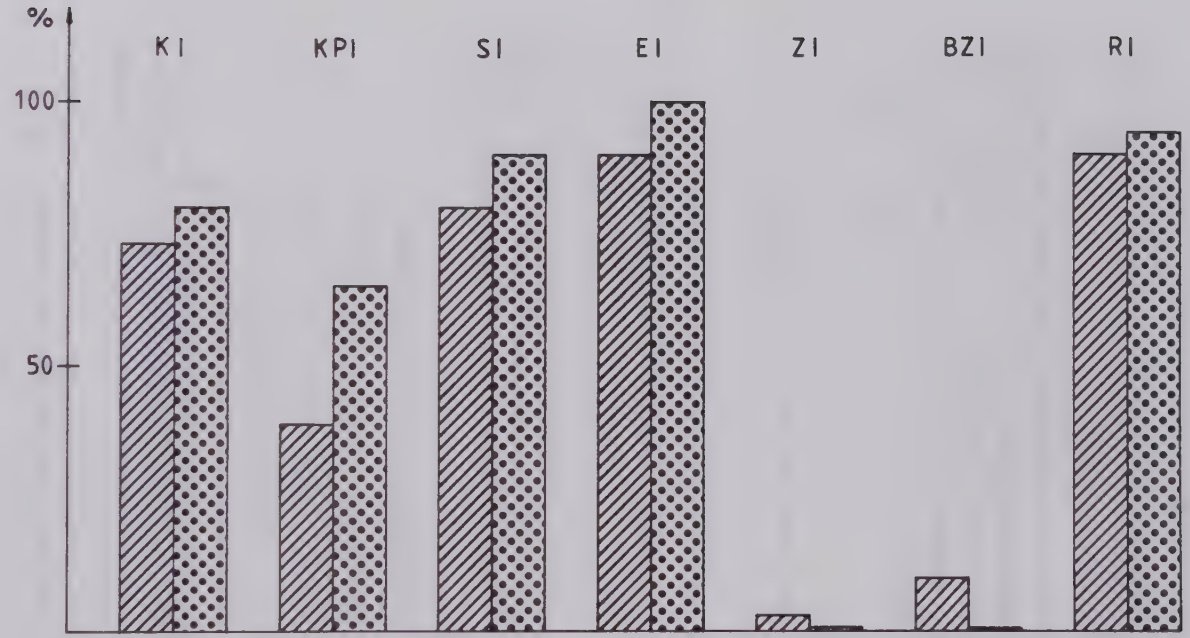


Abb. 8: Zell-Indices des Gaumens der mit Östriol behandelten Patientinnen
(▨ Erstuntersuchung, ⁘ Zweituntersuchung).
Zunahme der Oberflächenzellen und der Epithelreife unter Östriol

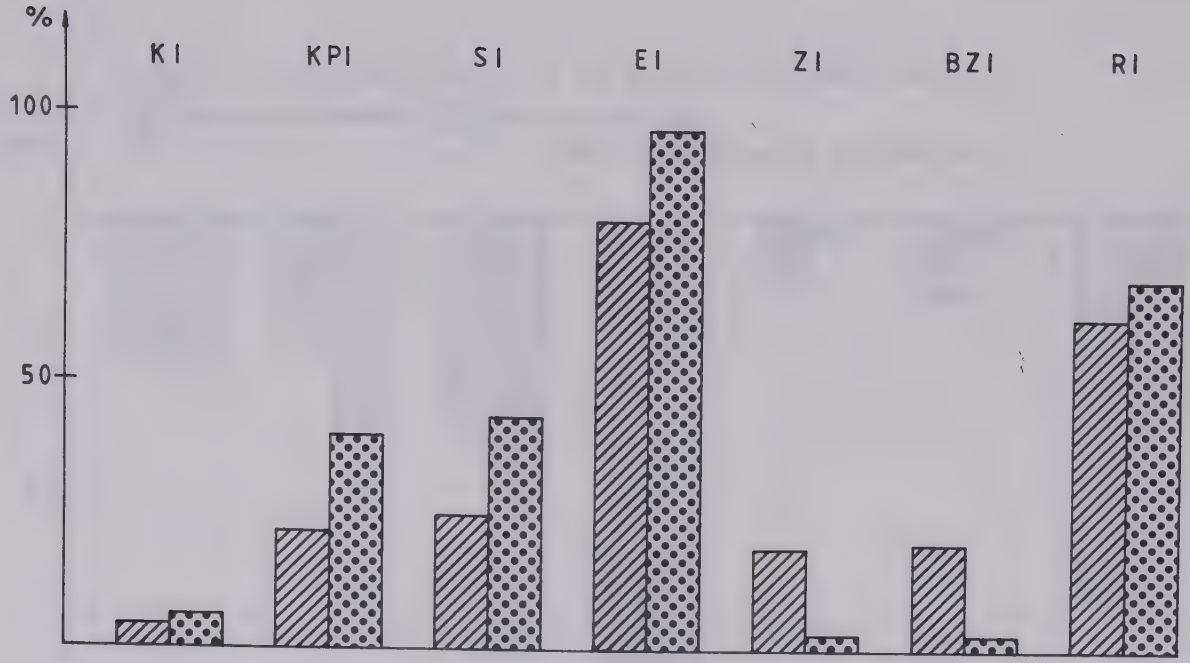


Abb. 9: Zell-Indices der Wange der mit Östriol behandelten Patientinnen
(▨ Erstuntersuchung, ▩ Zweituntersuchung).
Zunahme der Oberflächenzellen und der Epithelreife unter Östriol

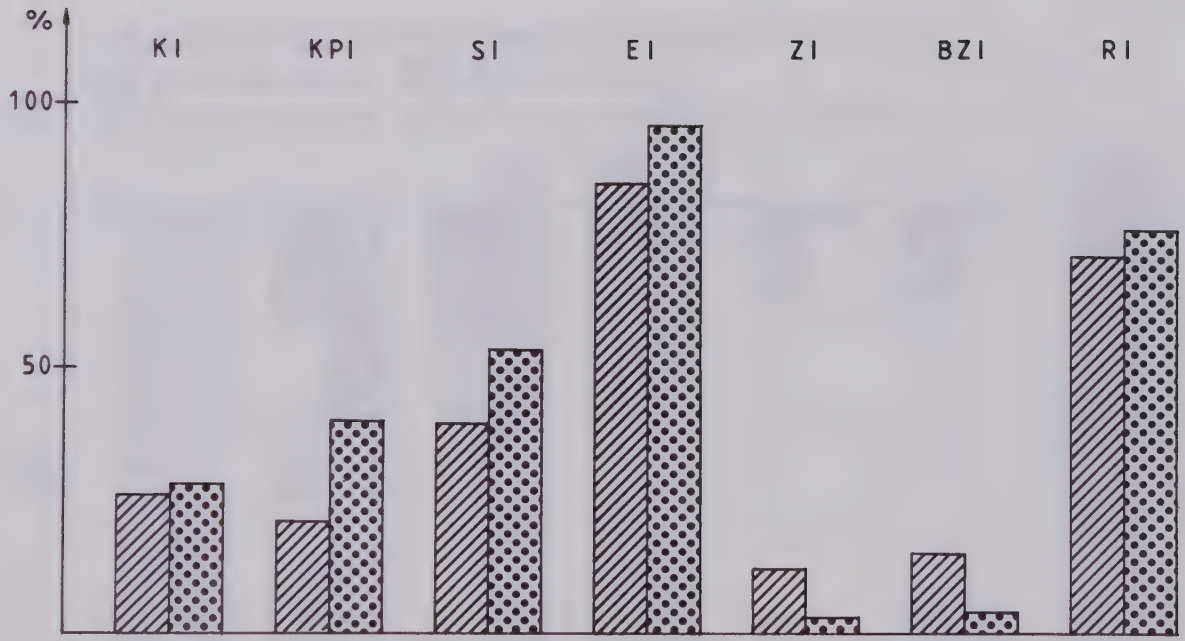


Abb. 10: Zell-Indices der Gingiva der mit Östriol behandelten Patientinnen
(Erstuntersuchung, Zweituntersuchung)
Zunahme der Oberflächenzellen und der Epithelreife unter Östriol

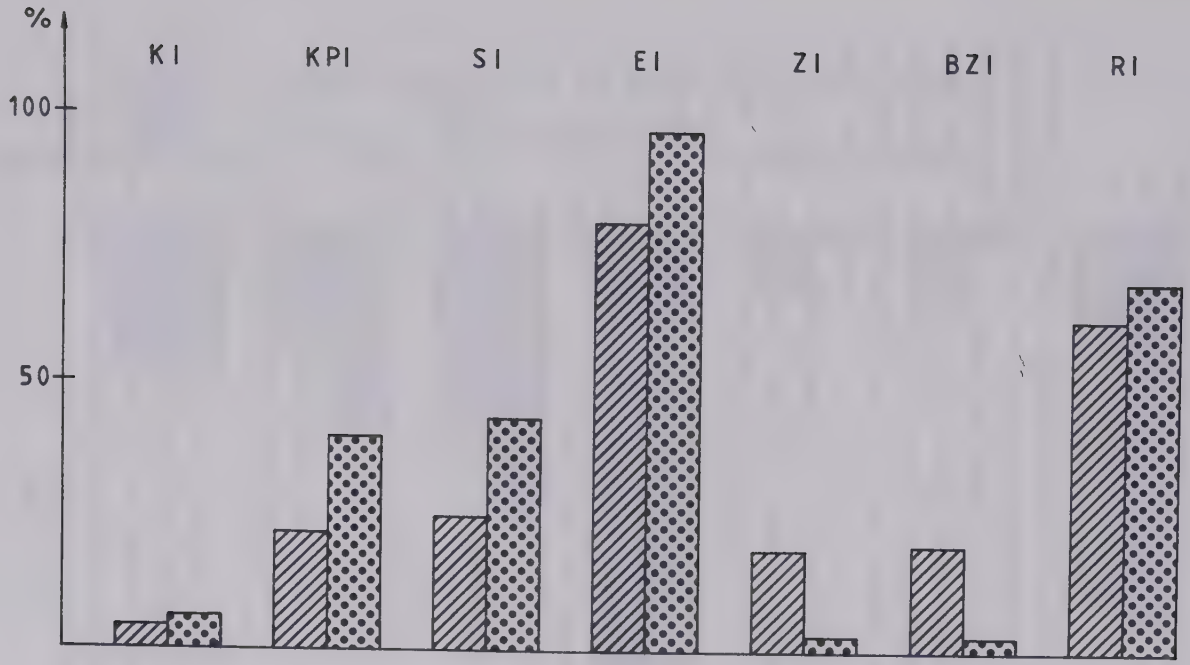


Abb. 9: Zell-Indices der Wange der mit Östriol behandelten Patientinnen
(▨ Erstuntersuchung, ⁘ Zweituntersuchung).
Zunahme der Oberflächenzellen und der Epithelreife unter Östriol

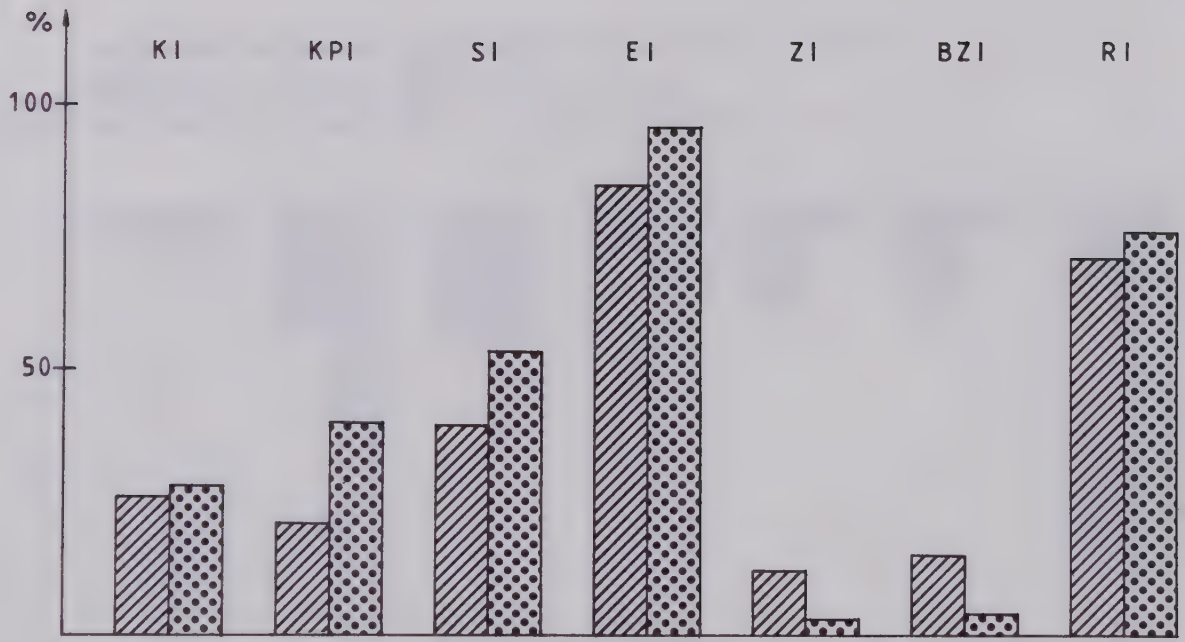


Abb. 10: Zell-Indices der Gingiva der mit Östriol behandelten Patientinnen
(Erstuntersuchung, Zweituntersuchung)
Zunahme der Oberflächenzellen und der Epithelreife unter Östriol

4.2. Ergebnisse der zytologischen Untersuchungen der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen

Abstriche von Gaumen, Wange und Gingiva wurden vor Beginn und nach Beendigung der 3-monatigen Behandlung mit einem Placebo-Präparat genommen. Je Ausstrich wurden 100 Zellen ausgezählt. Das Ergebnis der Auszählung der einzelnen Zelltypen (siehe Seite 15) ist in Tabelle 7 wiedergegeben. Die Erstuntersuchung ist mit "a", die Zweituntersuchung ist mit "b" bezeichnet.
Es ist jeweils der Mittelwert der Auszählung der Präparate von Gaumen, Wange und Gingiva in Prozent aufgeführt, wobei "n" die Anzahl der Patientinnen angibt.

Den Werten aus Tabelle 7 ist zu entnehmen:

- 1. die Verhornung der Mundschleimhaut ist am Gaumen am stärksten, an der Gingiva weniger stark und an der Wange am schwächsten,
- 2. Abnahme der Keratinisation an Gaumen, Wange und Gingiva,
- 3. Abnahme der Zellen mit pyknotischen Zellkernen an Gaumen, Wange und Gingiva,
- 4. Zunahme der unreiferen, zyanophilen Zellen an Gaumen, Wange und Gingiva.

Die Behandlung mit einem Placebo-Präparat hatte keinen positiven Einfluß auf das Epithel. Ein vermehrtes Auftreten von tieferen, unreiferen Zellen als Ausdruck einer fortschreitenden Destabilisierung des Epithels ist zu beobachten.

		n	Gaumen	Wange	Gingiva
ST 3	a	24	70,3	11,6	34,0
	b	24	58,3	4,8	28,5
ST 2	a	24	11,8	25,3	21,0
	b	24	10,3	22,2	17,8
ST 1	a	24	17,3	54,2	41,3
	b	24	27,3	60,3	42,5
IT	a	24	0,6	8,8	3,7
	b	24	3,9	12,7	11,1
OBT	a	24	0,04	0,0	0,08
	b	24	0,2	0,04	0,08
IBT	a	24	0,04	0,0	0,04
	b	24	0,0	0,0	0,04

Tab. 7: Häufigkeitsverteilung der Epithelzellen in Prozent im Ausstrichpräparat der Erst- und Zweituntersuchung an Gaumen, Wange und Gingiva (Placebogruppe).
Weitere Abnahme der Keratinisation und der Zahl der Zellen mit pyknotischen Zellkernen während der Behandlung mit einem Placebo-Präparat

In den Abbildungen 11, 12 und 13 sind die Werte aus Tabelle 7 in Form des von LANGE (1965) angegebenen Zytogrammes (siehe Seite 41) graphisch dargestellt.
Auf der Abszisse ist von links nach rechts die laufende Zelldifferenzierung (siehe Seite 14) aufgetragen. Auf der Ordinate sind die Mittelwerte der einzelnen Zelltypen in Prozent aufgezeichnet.

Abbildung 11 zeigt die Gaumenzytogramme der Erst- (0 ——— 0) und Zweituntersuchung (Δ ---- Δ).
Aus dem Vergleich der beiden Kurven ist ersichtlich:

- 1. Abnahme der Keratinisation und starke Abnahme der Zahl der Zellen mit pyknotischen Kernen,

- 2. Verschiebung der Kurve der Zweituntersuchung in Richtung eines weniger linearen Verlaufes.

Abbildung 12 zeigt die Wangenzytogramme der Erst- (0 ——— 0) und Zweituntersuchung (Δ ---- Δ).
Aus dem Vergleich der beiden Kurven ist ersichtlich:

- 1. Abnahme der Keratinisation und der Zahl der Zellen mit pyknotischen Kernen,

- 2. Verschiebung der Kurve der Zweituntersuchung in Richtung eines weniger linearen Verlaufes.

Abbildung 13 zeigt die Gingivazytogramme der Erst- (0 ——— 0) und Zweituntersuchung (Δ ---- Δ).
Aus dem Vergleich der beiden Kurven ist ersichtlich:

- 1. Abnahme der Keratinisation und der Zahl der Zellen mit pyknotischen Kernen.

- 2. Verschiebung der Kurve der Zweituntersuchung in Richtung eines weniger linearen Verlaufes.

Während der Behandlung mit einem Placebo-Präparat ist es nicht zu einer Stabilisierung des Epithels gekommen. Die Keratinisation hat abgenommen, die Zahl der tieferen, unreiferen Epithelzellen hat zugenommen.

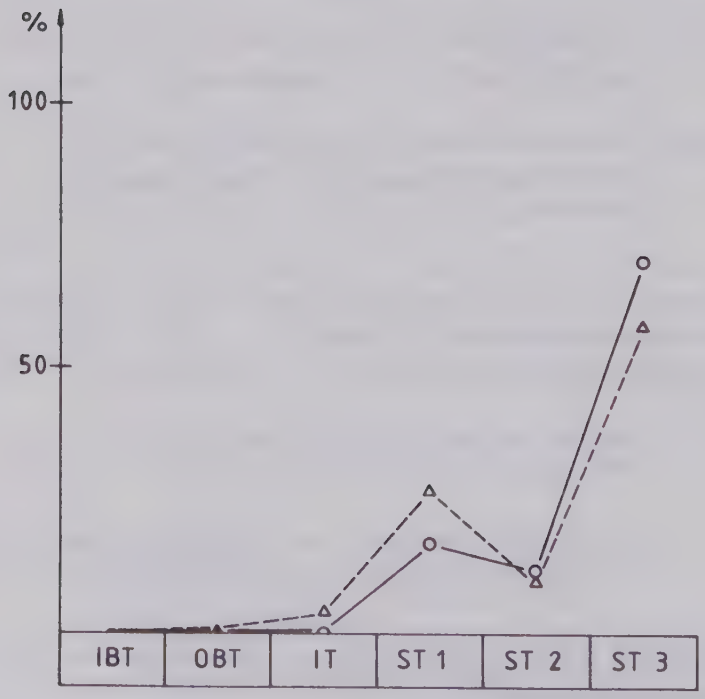


Abb. 11: Gaumenzytogramme der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen
(0 —— 0 Erstuntersuchung, Δ ---- Δ Zweituntersuchung).
Weitere Abnahme der Keratinisation und Linksverschiebung im Epithelzellbild

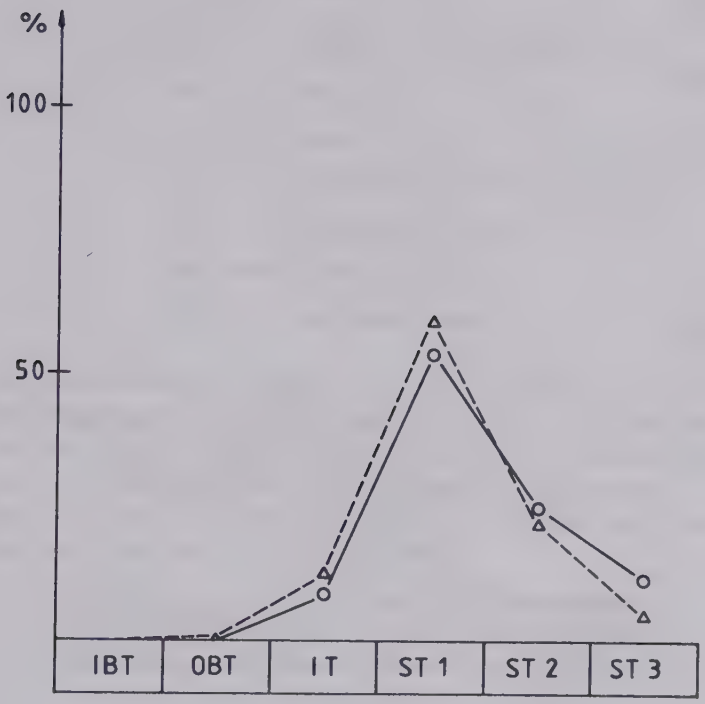


Abb. 12: Wangenzytogramme der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen
(0 —— 0 Erstuntersuchung, Δ ---- Δ Zweituntersuchung).
Weitere Abnahme der Keratinisation und Linksverschiebung im Epithelzellbild

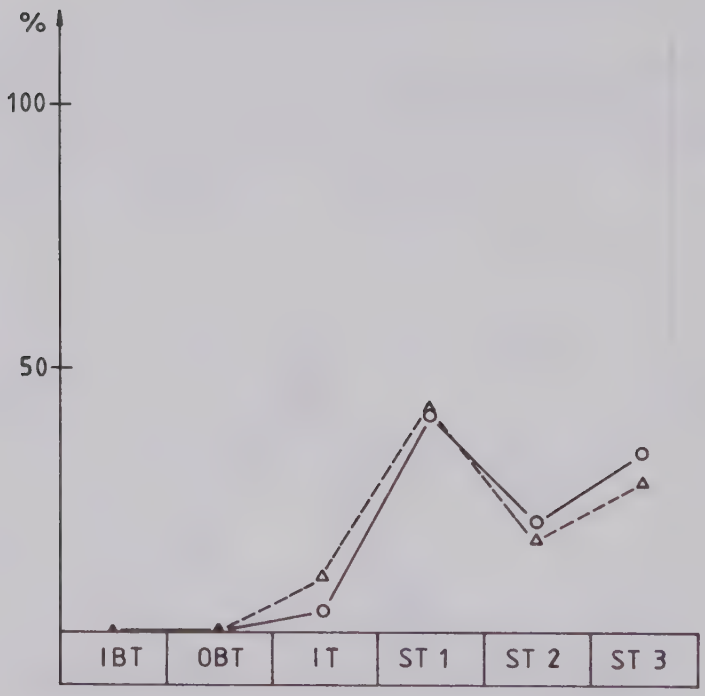


Abb. 13: Gingivazytogramme der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen
(0 —— 0 Erstuntersuchung, Δ ---- Δ Zweituntersuchung).
Weitere Abnahme der Keratinisation und Linksverschiebung im Epithelzellbild

Aus den Werten der Zellzählung im Ausstrichpräparat von Gaumen, Wange und Gingiva lassen sich die folgenden Zell-Indices berechnen (siehe Seiten 37-40):

- 1. KI = Keratinisations-Index,
- 2. KPI = Karyopyknose-Index,
- 3. SI = Superficial-Index,
- 4. EI = Eosinophilie-Index,
- 5. ZI = Zyanophilie-Index,
- 6. BZI = Basalzell-Index,
- 7. RI = Reifungs-Index.

Die zahlenmäßige Größe der einzelnen Indices ist jeweils für den Gaumen, die Wange und die Gingiva für die Erst- (a) und Zweit- (b) -Untersuchung in Tabelle 8 wiedergegeben. Mit "n" ist die Anzahl der Patientinnen bezeichnet. Beim Vergleich der berechneten Werte für die Erst- und Zweituntersuchung ist festzustellen:

- 1. der Keratinisations-Index (KI) nimmt ab,
- 2. der Karyopyknose-Index (KPI) nimmt ab,
- 3. der Superficial-Index (SI) nimmt ab,
- 4. der Eosinophilie-Index (SI) nimmt ab,
- 5. der Zyanophilie-Index (ZI) nimmt zu,
- 6. der Basalzell-Index (BZI) nimmt zu,
- 7. der Reifungs-Index (RI) nimmt ab.

Diese Aussage trifft für den Gaumen, die Wange und die Gingiva zu und drückt eine Verschiebung des Zellbildes zu den tieferen (unreiferen) Zellen und eine zunehmende Desquamation des oralen Epithels bei der Kontrollgruppe aus.

		n	Gaumen	Wange	Gingiva
KI	a	24	70,3	11,6	34,0
	b	24	58,3	4,8	28,5
KPI	a	24	53,4	30,5	36,8
	b	24	39,2	23,9	26,9
SI	a	24	82,0	37,0	55,0
	b	24	68,6	27,0	46,2
EI	a	24	99,1	90,5	93,4
	b	24	93,4	86,7	86,4
ZI	a	24	0,7	8,8	3,8
	b	24	4,1	12,7	11,2
BZI	a	24	0,9	9,5	6,7
	b	24	6,6	13,3	13,6
RI	a	24	90,3	68,0	77,0
	b	24	84,5	63,8	72,7

Tab. 8: Zell-Indices für Gaumen, Wange und Gingiva, berechnet nach den Werten aus Tabelle 7 (Placebogruppe).
Abnahme der Oberflächenzell-Indices und abnehmende Reifung des Epithels.

Die graphische Darstellung der Indices in Histogrammen ist in den Abbildungen 14, 15 und 16 wiedergegeben. Auf der Abszisse sind von links nach rechts die Indices (siehe Seite 69) aufgetragen, auf der Ordinate ist die Verteilung in Prozent angegeben.
(Erstuntersuchung, Zweituntersuchung).

In Abbildung 14 sind die Zell-Indices für den Gaumen dargestellt. Aus dem Vergleich des jeweiligen Index-Paares ist ersichtlich:

- 1. Abnahme der Indices der oberflächlicheren Zellen,
- 2. Zunahme der Indices der tieferen Zellen,
- 3. Abnahme des Reifungs-Indexes.

In Abbildung 15 sind die Zell-Indices für die Wange dargestellt. Aus dem Vergleich des jeweiligen Index-Paares ist ersichtlich:

- 1. Abnahme der Indices der oberflächlicheren Zellen,
- 2. Zunahme der Indices der tieferen Zellen,
- 3. Abnahme des Reifungs-Indexes.

In Abbildung 16 sind die Zell-Indices für die Gingiva dargestellt. Aus dem Vergleich des jeweiligen Index-Paares ist ersichtlich:

- 1. Abnahme der Indices der oberflächlicheren Zellen,
- 2. Zunahme der Indices der tieferen Zellen,
- 3. Abnahme des Reifungs-Indexes.

Während der Behandlung mit einem Placebo-Präparat kommt es zu weiterer Verschiebung im Zellbild von Gaumen, Wange und Gingiva von den oberflächlicheren zu den tieferen Zellen und Verminderung der Keratinisation. Das Epithel ist weniger stark ausgereift und weniger widerstandsfähig gegen äußere Einflüsse.

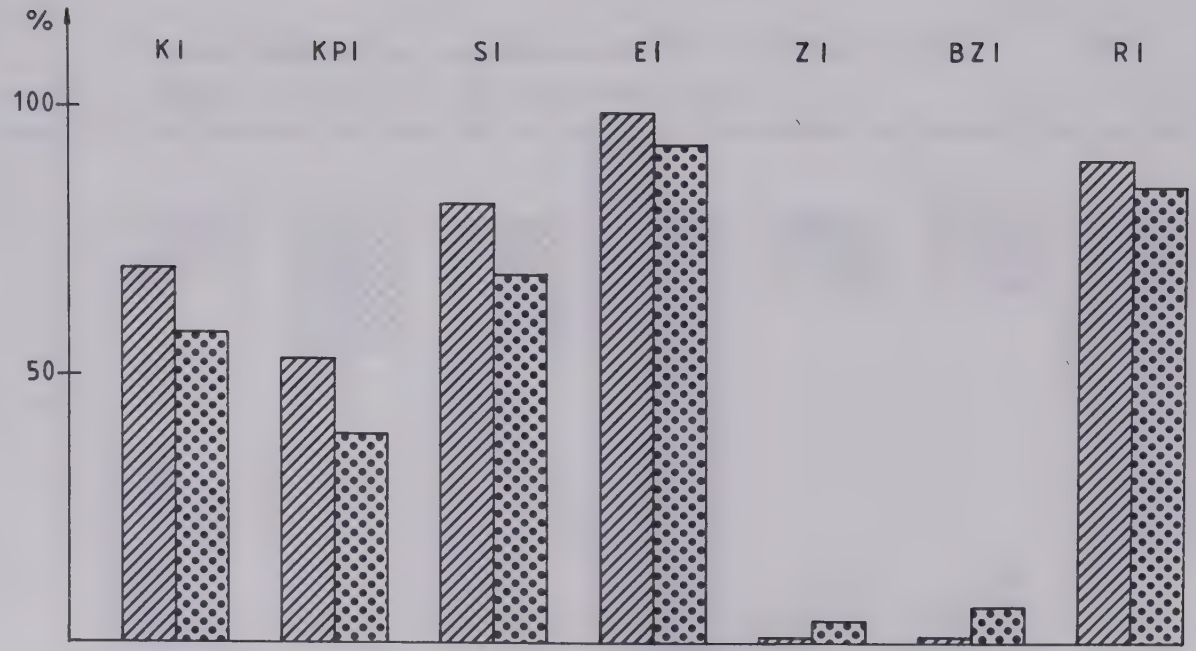


Abb. 14: Zell-Indices des Gaumens der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen (▨ Erstuntersuchung, ⁘ Zweituntersuchung).
Weitere Abnahme der Oberflächenzellen und der Epithelreife

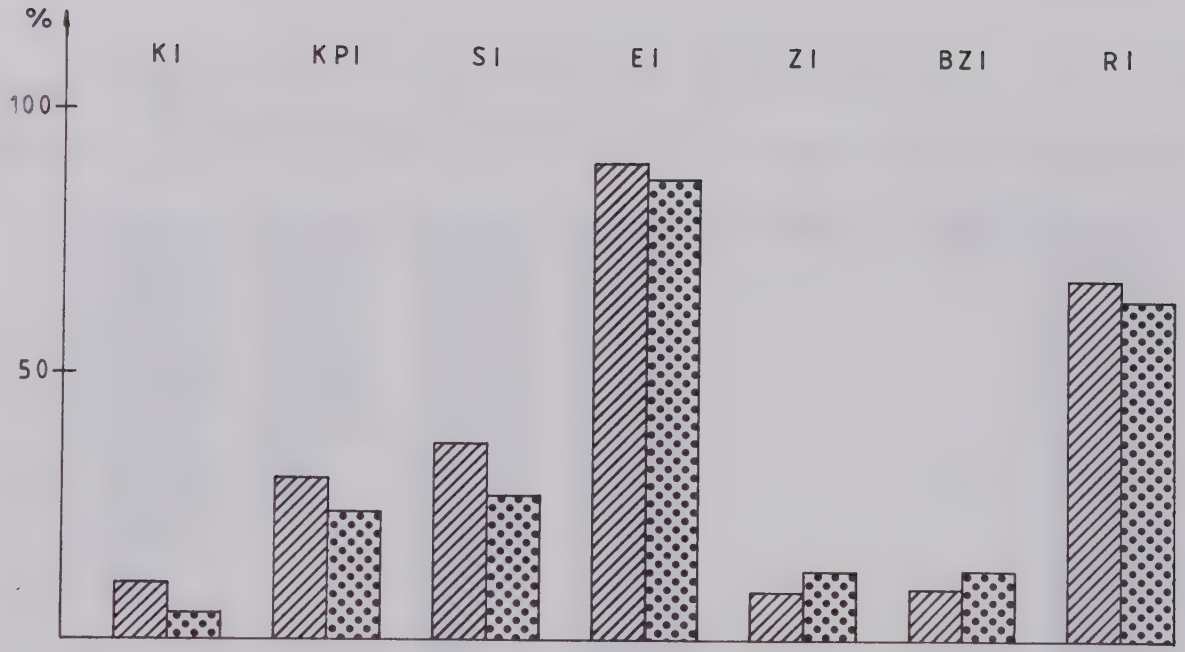


Abb. 15: Zell-Indices der Wange der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen (▨ Erstuntersuchung, ⁘ Zweituntersuchung).
Weitere Abnahmen der Oberflächenzellen und der Epithelreife

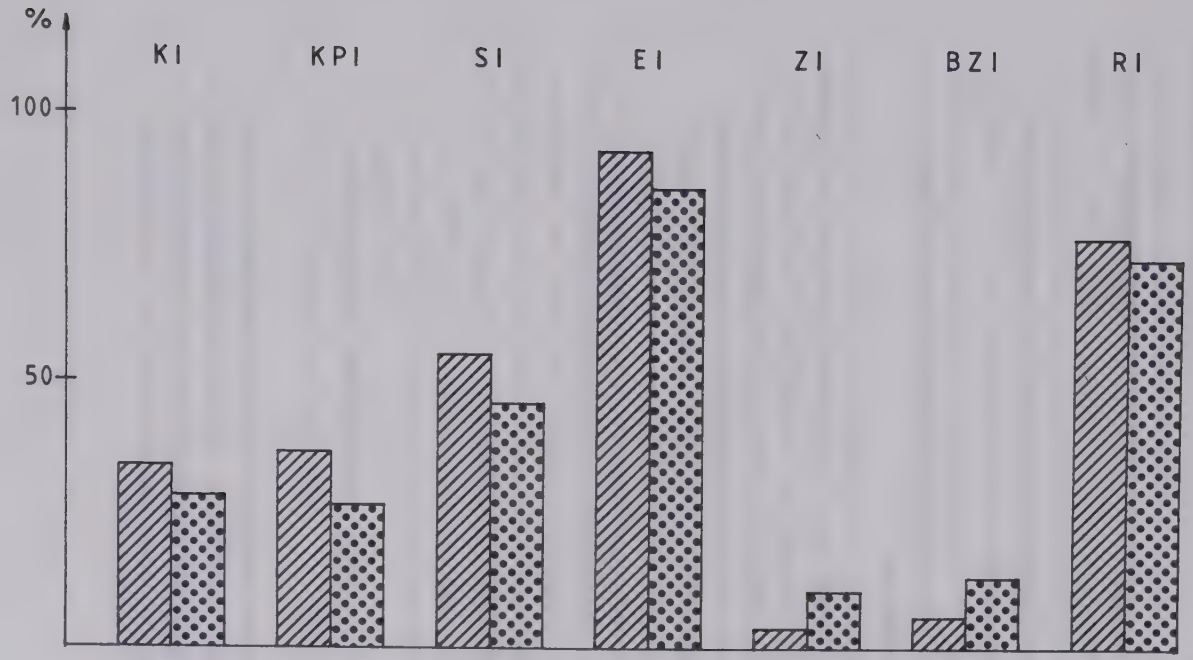


Abb. 16: Zell-Indices der Gingiva der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen (▨ Erstuntersuchung, ⁘ Zweituntersuchung).
Weitere Abnahme der Oberflächenzellen und der Epithelreife

Zusammenfassung der Ergebnisse bei der zytologischen Untersuchung:

- 1. Die Verhornung des Epithels ist am Gaumen am stärksten.

- 2. Die Verhornung des Epithels ist an der Gingiva weniger stark.

- 3. Die Verhornung des Epithels ist an der Wange am Schwächsten.

- 4. Unter dem Einfluß des Östriols kommt es an Gaumen, Wange und Gingiva zu verstärkter Keratinisation und zu vermehrtem Auftreten von Superficialzellen. Die Zahl der unreiferen Epithelzellen nimmt ab, d.h. der Reifungsgrad des Epithels nimmt zu.

- 5. In der Kontrollgruppe geht die Keratinisation an Gaumen, Wange und Gingiva weiter zurück. Es treten vermehrt unreifere Zellen auf, d.h. der Reifungsgrad des Epithels nimmt weiter ab, die Desquamation schreitet weiter voran.

4.3. Statistische Auswertung der zytologischen Befunde

Das Verhalten der Häufigkeitsverteilung der Zellen im Ausstrichpräparat und der zugehörigen berechneten Zell-Indices wurden statistisch mit dem WILCOXON-TEST und dem U-TEST (Wilcoxon, Mann und Whitney) auf signifikante Unterschiede untersucht.

Tabelle 9 gibt die Ergebnisse des WILCOXON-TEST für die zytologischen Werte der Hormongruppe wieder. Jeweils für Gaumen, Wange und Gingiva sind die im Ausstrichpräparat vorkommenden Zelltypen ST 3, ST 2, ST 1, IT, OBT, IBT aufgeführt. Die Anzahl der negativen Differenzen ist mit "n_-", die Anzahl der positiven Differenzen mit "n_+" bezeichnet. Die Summe der Rangzahlen mit negativen Differenzen ist unter "R_-", die Summe der Rangzahlen mit positiven Differenzen ist unter "R_+" aufgeführt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit "α" bezeichnet.

Aus Tabelle 9 ist für die Hormongruppe folgendes zu entnehmen:

- 1. Am Gaumen nimmt die Zahl der Superficialzellen ohne Kern (ST 3) signifikant auf dem 0,1 %-Niveau zu. Die Zahl der Superficialzellen mit präpyknotischem Kern (ST 1) und die Zahl der Intermediärzellen (IT) nehmen auf dem 1,0 %-Niveau bzw. dem 0,1 %-Niveau signifikant ab.

- 2. An der Wange ist die Zunahme der Superficialzellen ohne Kern bzw. der Superficialzellen mit pyknotischem Kern auf dem 5,0 %- bzw. dem 0,1 %-Niveau signifikant.
  Die Abnahme der Intermediärzellen (IT) ist auf dem 0,1 %-Niveau signifikant.

- 3. An der Gingiva ist die Zunahme der Superficialzellen mit pyknotischem Kern (ST 2) mit α = 0,1 % signifikant und die Abnahme der Intermediärzellen (IT) mit α = 0,1 % ebenfalls signifikant.

Unter dem Einfluß des Östriols ist verstärkte Keratinisation des Epithels und Zunahme der Pyknosen zu beobachten. Die Zahl der tieferen, unreiferen Epithelzellen nimmt ab, es kommt zu einer Stabilisierung des Epithels.

		n_-	n_+	R_-	R_+	α
Gaumen	ST 3	25	5	400,5	64,5	0,1 %
	ST 2	12	11	158,0	118,0	---
	ST 1	4	23	63,0	315,0	1,0 %
	IT	0	15	0,0	120,0	0,1 %
	OBT	0	3	0,0	6,0	---
	IBT	0	0	0,0	0,0	---
Wange	ST 3	17	8	237,0	88,0	5,0 %
	ST 2	25	5	415,0	50,0	0,1 %
	ST 1	12	17	196,0	239,0	---
	IT	4	24	43,5	362,5	0,1 %
	OBT	0	0	0,0	0,0	---
	IBT	0	1	0,0	0,0	---
Gingiva	ST 3	16	13	233,5	201,5	---
	ST 2	24	6	427,0	38,0	0,1 %
	ST 1	14	16	187,0	278,0	---
	IT	6	20	49,5	301,5	0,1 %
	OBT	0	0	0,0	0,0	---
	IBT	0	0	0,0	0,0	---

Tab. 9: WILCOXON-TEST (Paardifferenzentest) zur Häufigkeitsverteilung einzelner Zelltypen im Ausstrichpräparat der Hormongruppe.
Verstärkte Keratinisation und vermehrtes Auftreten von Pyknosen während der Östriolbehandlung

Tabelle 10 gibt die Ergebnisse des WILCOXON-TEST für die Zell-Indices der Hormongruppe wieder. Jeweils für Gaumen, Wange und Gingiva sind die nach den Werten der Zellzählung ermittelten Indices KI, KPI, SI, EI, BI, BZI, RI (siehe Seite 57) aufgeführt.
Die Anzahl der negativen Differenzen ist mit "n_-", die Anzahl der positiven Differenzen mit "n_+" bezeichnet. Die Summe der Rangzahlen mit negativen Differenzen ist unter "R_-", die Summe der Rangzahlen mit positiven Differenzen ist unter "R_+" aufgeführt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit "α" bezeichnet.

Aus Tabelle 10 ist für die Hormongruppe folgendes zu ersehen:

- 1. Die Indices zu den oberflächlichen Zelltypen (Keratinisations-Index KI, Karyopyknose-Index KPI, Superficial-Index SI, Eosinophilie-Index EI) zeigen wie die Reifungs-Indices RI eine Zunahme, die auf dem 0,1 %-, dem 1,0 %- bzw. dem 5,0 %-Niveau signifikant ist. Ausnahme ist der Keratinisations-Index an der Gingiva, der keine statistisch gesicherte Zunahme aufweist.

- 2. Die Indices zu den tieferen Zelltypen (Basophilie-Index BI, Basalzell-Index BZI) zeigen eine Abnahme, die auf dem 1,0 %- bzw. 0,1 %-Niveau signifikant ist.

- 3. Die Wirkung der Hormontherapie ist am Gingiva-Epithel weniger stark als am Epithel der Wange und des Gaumens abzulesen.

Unter dem Einfluß des Östriols ist verstärkte Keratinisation und Zunahme der Pyknosen zu beobachten. Die Zahl der tieferen, unreiferen Epithelzellen nimmt ab, es kommt zu einer Stabilisierung des Epithels.

		n_-	n_+	R_-	R_+	α
Gaumen	KI	25	5	401,5	63,5	0,1 %
	KPI	16	4	187,0	23,0	1,0 %
	SI	23	4	340,0	38,0	0,1 %
	EI	11	0	66,0	0,0	0,1 %
	BI	0	15	0,0	120,0	0,1 %
	BZI	0	11	0,0	66,0	0,1 %
	RI	26	4	435,0	30,0	0,1 %
Wange	KI	17	8	248,0	77,0	5,0 %
	KPI	25	5	414,5	50,5	0,1 %
	SI	25	5	418,0	47,0	0,1 %
	EI	24	4	362,0	44,0	0,1 %
	BI	4	24	43,5	362,5	0,1 %
	BZI	4	24	44,0	362,0	0,1 %
	RI	27	3	438,5	26,5	0,1 %
Gingiva	KI	16	13	232,5	202,5	---
	KPI	25	5	427,0	38,0	0,1 %
	SI	21	9	371,5	93,5	1,0 %
	EI	20	6	297,0	54,0	1,0 %
	BI	6	20	50,0	301,0	0,1 %
	BZI	6	20	54,0	297,0	1,0 %
	RI	22	8	351,5	113,5	5,0 %

Tab. 10: WILCOXON-TEST (Paardifferenzentest) zu den verschiedenen Zell-Indices der Hormongruppe. Zunahme der Keratinisation, der Pyknosen und der Epithelreifung während der Östriolbehandlung

Tabelle 11 gibt die Ergebnisse des WILCOXON-TEST für die zytologischen Werte der Placebogruppe wieder. Jeweils für Gaumen, Wange und Gingiva sind die im Ausstrichpräparat vorkommenden Zelltypen ST 3, ST 2, ST 1, IT, OBT, IBT aufgeführt. Die Anzahl der negativen Differenzen ist mit "n_-", die Anzahl der positiven Differenzen mit "n_+" bezeichnet. Die Summe der Rangzahlen mit negativen Differenzen ist unter "R_-", die Summe der Rangzahlen mit positiven Differenzen ist unter "R_+" aufgeführt.
Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit "α" bezeichnet.

Aus Tabelle 11 ist für Placebogruppe folgendes ersichtlich:

- 1. Am Gaumen sind die Abnahme der Superficialzellen ohne Kern (ST 3) und die Zunahme der Superficialzellen mit präpyknotischem Kern (ST 1) jeweils auf dem 5 %-Niveau signifikant.

- 2. An der Wange sind die Abnahme der Superficialzellen ohne Kern (ST 3) und die Zunahme der Superficialzellen mit präpyknotischem Kern (ST 1) jeweils auf dem 5 %-Niveau signifikant.

- 3. An der Gingiva sind die Änderungen in der Häufigkeitsverteilung der Zellen statistisch nicht gesichert.

Während der Placebobehandlung ist also eine weitere Abnahme der Keratinisation zu beobachten. Diese Verschiebung im Zellbild ist an Gaumen und Wange in stärkerem Maße als an der Gingiva zu beobachten.

		n_-	n_+	R_-	R_+	α
Gaumen	ST 3	6	17	60,5	215,5	5,0 %
	ST 2	11	11	120,0	133,0	---
	ST 1	13	5	137,0	34,0	5,0 %
	IT	7	2	39,0	6,0	---
	OBT	1	0	0,0	0,0	---
	IBT	0	1	0,0	0,0	---
Wange	ST 3	6	16	48,5	204,5	5,0 %
	ST 2	8	16	94,0	206,0	---
	ST 1	18	5	203,5	72,5	5,0 %
	IT	11	8	110,5	79,5	---
	OBT	1	0	0,0	0,0	---
	IBT	0	0	0,0	0,0	---
Gingiva	ST 3	12	12	135,5	164,5	---
	ST 2	8	15	90,0	186,0	---
	ST 1	11	13	151,0	149,0	---
	IT	16	5	172,5	58,5	---
	OBT	1	2	3,0	3,0	---
	IBT	1	1	1,5	1,5	---

Tab. 11: WILCOXON-TEST (Paardifferenzentest) zur Häufigkeitsverteilung einzelner Zelltypen im Ausstrichpräparat der Placebogruppe. Weitere Abnahme der Keratinisation und der Zahl der Pyknosen während der Placebo-Behandlung

Tabelle 12 gibt die Ergebnisse des WILCOXON-TEST für die Zell-Indices der Placebogruppe wieder. Jeweils für Gaumen, Wange und Gingiva sind die nach den Werten der Zellzählung ermittelten Indices KI, KPI, SI, EI, BI, BZI, RI (siehe Seite 70) aufgeführt.
Die Anzahl der negativen Differenzen ist mit "n_-", die Anzahl der positiven Differenzen mit "n_+" bezeichnet. Die Summe der Rangzahlen mit negativen Differenzen ist mit "R_-", die Summe der Rangzahlen mit positiven Differenzen mit "R_+" bezeichnet.
Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit "α" bezeichnet.

Aus Tabelle 12 ist für die Placebogruppe folgendes zu ersehen:

- 1. Am Gaumen sind die Abnahme der Indices zu den oberflächlichen Zelltypen (Keratinisations-Index KI, Karyopyknose-Index KPI, Superficial-Index SI. Eosinophilie-Index EI) und des Reifungs-Index (RI) auf dem 5,0 %- 1,0 % bzw. 0,1 %-Niveau signifikant.

- 2. An der Wange sind die Abnahme des Keratinisations-Index (KI), des Superficial-Index (SI) und des Reifungs-Indexes (RI) auf dem 5 %- bzw. 1 %-Niveau signifikant.

- 3. An der Gingiva gibt es bei den verschiedenen Indices keine statistisch gesicherte Veränderungen unter einer Placebotherapie.

Während der Placebo-Behandlung ist eine weitere Abnahme der Keratinisation und der Epithel-Reifung zu beobachten. Diese Verschiebung im Zellbild ist an Gaumen und Wange in stärkerem Maße als an der Gingiva zu beobachten.

		n_-	n_+	R_-	R_+	α
Gaumen	KI	6	17	59,5	216,5	5,0 %
	KPI	4	13	28,0	125,0	5,0 %
	SI	3	16	14,5	175,5	0,1 %
	EI	2	7	4,0	41,0	5,0 %
	BI	7	3	46,5	8,5	---
	BZI	7	2	41,0	4,0	5,0 %
	RI	6	18	43,0	257,0	1,0 %
Wange	KI	6	16	48,5	204-5	5,0 %
	KPI	8	16	95,0	205,0	---
	SI	6	17	50,0	226,0	1,0 %
	EI	9	11	92,0	118,0	---
	BI	11	8	109,5	80,5	---
	BZI	11	9	118,0	92,0	---
	RI	7	17	76,0	224,0	5,0 %
Gingiva	KI	12	12	136,0	164,0	---
	KPI	11	13	101,0	199,0	---
	SI	12	12	118.0	182,0	---
	EI	8	15	90,0	186,0	---
	BI	16	6	187,0	66,0	---
	BZI	15	8	186,0	90,0	---
	RI	11	13	104,0	196,0	---

Tab. 12: WILCOXON-TEST (Paardifferenzentest) zu den verschiedenen Indices der Placebogruppe. Weitere Abnahme der Keratinisation, der Pyknosen und der Epithelreifung während der Placebo-Behandlung

Tabelle 13 gibt die Ergebnisse des U-TESTS wieder. Jeweils für die Hormon- und die Placebogruppe sind die im Ausstrichpräparat an Gaumen, Wange und Gingiva vorkommenden Zellypen ST 3, ST 2, ST 1, IT, OBT und IBT aufgeführt.
Mit "n_1" ist die Anzahl der Patientinnen in der Hormongruppe, mit "n_2" ist die Anzahl der Patientinnen in der Placebogruppe bezeichnet. Die Rangplatzsumme der zytologischen Werte der Hormongruppe ist mit "R_1", die Rangplatzsumme der zytologischen Werte der Placebogruppe ist mit "R_2" bezeichnet. Unter "Min. U_1/U_2" ist die Prüfgröße zu finden, die mit dem kritischen Tabellenwert zu vergleichen ist.
Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit "α" bezeichnet.

Aus Tabelle 13 ist ersichtlich:

- 1. Am Gaumen sind die Mittelwerte der Superficialzellen ohne Kern (ST 3) bei der Hormongruppe signifikant höher als bei der Placebogruppe.
  Die Mittelwerte der Superficialzellen mit präpyknotischem Kern (ST 1) und der Intermediärzellen (IT) sind bei der Hormongruppe signifikant niedriger als bei der Placebogruppe.

- 2. An der Wange sind die Mittelwerte der Superficialzellen ohne Kern (ST 3) und der Superficialzellen mit pyknotischem Kern (ST 2) bei der Hormongruppe signifikant höher als bei der Placebogruppe.
  Die Mittelwerte der Intermediärzellen (IT) sind bei der Hormongruppe signifikant niedriger als bei der Placebogruppe.

- 3. An der Gingiva sind die Mittelwerte der Superficialzellen mit pyknotischem Kern (ST 2) bei der Hormongruppe signifikant höher als bei der Placebogruppe.
  Die Mittelwerte der Intermediärzellen (IT) sind bei der Hormongruppe signifikant niedriger als bei der Placebogruppe.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt jeweils auf dem 0,2 %-Niveau.
Unter dem Einfluß des Östriols ist statistisch gesichert eine stärkere Verhornung und eine Zunahme der Zellen mit pyknotischen Kernen zu beobachten. Die Zahl der tieferen Zellen geht zurück.
Es tritt eine Stabilisierung des Epithels ein.

		n_1	n_2	R_1	R_2	Min.U_1/U_2	α
Gaumen	ST 3	30	24	594,0	891,0	129,0	2°/oo
	ST 2	30	24	799,5	685,5	334,5	---
	ST 1	30	24	1041,5	443,5	143,5	2°/oo
	IT	30	24	1031,5	453,5	153,5	2°/oo
	OBT	30	24	874,5	610,5	310,5	---
	IBT	30	24	810,0	675,0	345,0	---
Wange	ST 3	30	24	632,5	852,5	167,5	2°/oo
	ST 2	30	24	616,5	868,5	151,5	2°/oo
	ST 1	30	24	911,0	574,0	274,0	---
	IT	30	24	1006,0	479,0	179,0	2°/oo
	OBT	30	24	840,0	645,0	345,0	---
	IBT	30	24	837,0	648,0	348,0	---
Gingiva	ST 3	30	24	789,0	696,0	324,0	---
	ST 2	30	24	606,0	879,0	141,0	2°/oo
	ST 1	30	24	846,0	639,0	339,0	---
	IT	30	24	1040,5	444,5	144,5	2°/oo
	OBT	30	24	810,0	675,0	345,0	---
	IBT	30	24	825,0	660,0	360,0	---

Tab. 13: U-TEST zur Häufigkeitsverteilung der Epithelzellen in den Ausstrichpräparaten der Hormon- und Placebogruppe.
Die Keratinisation und die Zahl der Pyknosen sind in der Hormongruppe signifikant höher als in der Placebogruppe

Tabelle 14 gibt die Ergebnisse des U-TESTS für die einzelnen Zell-Indices wieder. Jeweils für die Hormon- und die Placebogruppe sind die nach den Werten der Zellzählung berechneten Indices KI, KPI, SI, EI, BI, BZI, RI (siehe Seiten 57,70) aufgeführt.
Mit "n_1" ist die Anzahl der Patientinnen in der Hormongruppe, mit "n_2" ist die Anzahl der Patientinnen in der Placebogruppe bezeichnet. Die Rangplatzsumme der Indexwerte der Hormongruppe ist mit "R_1", die Rangplatzsumme der Indexwerte der Placebogruppe ist mit "R_2" bezeichnet.
Unter"Min.U_1/U_2" ist die Prüfgröße zu finden, die mit dem kritischen Tabellenwert zu vergleichen ist.
Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit "α" bezeichnet.

Aus Tabelle 14 ist ersichtlich:

- 1. Am Gaumen sind bei der Hormongruppe die Mittelwerte der Keratinisations-Indices (KI), der Karyopyknose-Indices (KPI), der Superficial-Indices (SI, der Eosinophilie-Indices (EI) und der Reifungs-Indices (RI) signifikant höher, die Mittelwerte der Basophilie-Indices (BI) und der Basalzell-Indices (BZI) sind signifikant niedriger als bei der Placebogruppe.

- 2. An der Wange sind bei der Hormongruppe die Mittelwerte der Keratinisations-Indices (KI), der Karyopyknose-Indices (KPI), der Superficial-Indices (SI), der Eosinophilie-Indices (EI) und der Reifungs-Indices (RI) signifikant höher, die Mittelwerte der Basophilie-Indices (BI) und der Basalzell-Indices (BZI) signifikant niedriger als bei der Placebogruppe.

- 3. An der Gingiva sind bei der Hormongruppe die Mittelwerte der Karyopyknose-Indices (KPI), der Superficial-Indices (SI), der Eosinophilie-Indices (EI) und der Reifungs-Indices (RI) signifikant höher, die Mittelwerte der Basophilie-Indices (BI) und der Basalzell-Indices (BZI) signifikant niedriger als bei der Placebogruppe.

Die Irrtumswahrscheinlichkeit liegt auf dem 0,2 %- bzw. 1 %-Niveau.

Unter dem Einfluß des Östriols ist statistisch gesichert eine stärkere Keratinisation, eine Zunahme der Pyknosen und der oberflächlicheren Zellen zu beobachten, die Zahl der tieferen Zellen nimmt ab.
Es tritt eine Stabilisierung des Epithels ein.

		n_1	n_2	R_1	R_2	Min.U_1/U_2	α
Gaumen	KI	30	24	594,0	891,0	129,0	2°/oo
	KPI	20	20	267,0	553,0	57,0	2°/oo
	SI	30	24	548,0	937,0	83,0	2°/oo
	EI	20	20	277,5	542,0	67,5	2°/oo
	BI	30	24	1022,0	463,0	163,0	2°/oo
	BZI	20	20	540,5	279,5	69,5	2°/oo
	RI	30	24	539,0	946,0	74,0	2°/oo
Wange	KI	30	24	627,0	858,0	162,0	2°/oo
	KPI	30	24	616,5	868,5	151,5	2°/oo
	SI	30	24	564,0	921,0	99,0	2°/oo
	EI	30	24	646,0	839,0	181,0	2°/oo
	BI	30	24	1006,5	478,5	178,5	2°/oo
	BZI	30	24	1004,0	481,0	181,0	2°/oo
	RI	30	24	572,0	913,0	107,0	2°/oo
Gingiva	KI	30	24	788,5	696,5	323,5	---
	KPI	30	24	602,0	883,0	137,0	2°/oo
	SI	30	24	685,0	800,0	220,0	1 %
	EI	30	24	638,0	847,0	173,0	2°/oo
	BI	30	24	1038,0	447,0	147,0	2°/oo
	BZI	30	24	1012,0	473,0	173,0	2°/oo
	RI	30	24	665,5	819,5	200,5	1 %

Tab. 14: U-TEST zu den Zell-Indices der Hormon- und Placebogruppe. Die Keratinisation und der Reifungsgrad des Epithels sind in der Hormongruppe signifikant höher als in der Placebogruppe

4.4. Ergebnisse der Serumgehaltsbestimmung von E2, FSH, LH und Prolactin der mit Östriol behandelten Patientinnen

Vor Beginn und nach Beendigung der 3-monatigen Östriol-Therapie wurden den Patientinnen 10 ml Blut entnommen. Nach Abschluß der Behandlung wurden die Hormonwerte im Serum bestimmt.

In Tabelle 15 sind die Mittelwerte des Serumgehaltes an Östradiol (E2), follikelstimulierendem Hormon (FSH), Luteinisierungs-Hormon (LH) und Prolactin (LTH) wiedergegeben. Die Erstuntersuchung ist mit "a", die Zweituntersuchung ist mit "b" gekennzeichnet.

	a	b
E_2 (pg/ml)	42,6	27,3
FSH (ng/ml)	1060,8	1057,0
LH (ng/ml)	223,5	217,7
LTH (ng/ml)	8,9	9,2

Tab. 15: Serumwerte für E2, FSH, LH und Prolactin (LTH) (Hormongruppe).
Weiteres Absinken des Östradiol-Spiegels im Serum während der Östriol-Behandlung

Aus Tabelle 15 ist ersichtlich:

- 1. Der Östradiol-Wert liegt bei der Erstuntersuchung mit 42,6 pg/ml leicht über dem für Frauen in der Menopause angegebenen oberen Grenzwert von 35 pg/ml. Bei der Zweituntersuchung ist der Östradiol-Wert stark abgesunken, liegt aber mit 27,3 pg/ml im Normbereich (siehe Seite 46). Diese Abnahme des Östradiol-Wertes hängt wohl mit der Einstellung der Östrogenproduktion in der Menopause zusammen und ist als normal anzusehen.

- 2. Die FSH-Werte haben sich von der Erst- zur Zweituntersuchung nur unwesentlich verändert und liegen mit 1060,8 ng/ml bzw. 1057,0 ng/ml über dem für Frauen in der Menopause angegebenen unteren Grenzwert von 800 ng/ml (siehe Seite 46).

- 3. Die LH-Werte haben sich von der Erst- zur Zweituntersuchung nur unwesentlich geändert und liegen mit 223,5 ng/ml bzw. 217,7 ng/ml über dem für Frauen in der Menopause angegebenen unteren Grenzwert von 200 ng/ml (siehe Seite 46).

- 4. Der Prolactin-Wert liegt mit 8,9 ng/ml bei der Erstuntersuchung und 9,2 ng/ml bei der Zweituntersuchung jeweils im Normbereich (siehe Seite 46).

4.5. Ergebnisse der Serumgehaltsbestimmung von E2, FSH, LH und Prolactin der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen

Vor Beginn und nach Beendigung der 3-monatigen Behandlung mit einem Placebo-Präparat wurden den Patientinnen 10 ml Blut entnommen. Nach Abschluß der Behandlung wurden die Hormonwerte im Serum bestimmt.

In Tabelle 16 sind die Mittelwerte des Serumgehaltes an Östradiol (E2), follikelstimulierendem Hormon (FSH), Luteinisierungs-Hormon (LH) und Prolactin (LTH) wiedergegeben.
Die Erstuntersuchung ist mit "a", die Zweituntersuchung ist mit "b" gekennzeichnet.

	a	b
E_2 (pg/ml)	32,8	20,1
FSH (ng/ml)	1103,4	999,6
LH (ng/ml)	207,0	207,2
LTH (ng/ml)	9,9	9,9

Tab. 16: Serumwerte für E2, FSH, LH und Prolactin (LTH) (Placebogruppe).
Weiteres Absinken des Östradiol-Spiegels im Serum während der Behandlung mit einem Placebo-Präparat

Aus Tabelle 16 ist ersichtlich:

- 1. Der Östradiol-Wert liegt bei der Erstuntersuchung mit 32,8 pg/ml unterhalb des für Frauen in der Menopause angegebenen oberen Grenzwertes von 35 pg/ml. Bei der Zweituntersuchung ist der Östradiol-Wert stark abgesunken, liegt aber mit 20,1 pg/ml im Normbereich (siehe Seite 46). Diese Abnahme des Östradiol-Wertes hängt wohl mit der Einstellung der Östrogenproduktion in der Menopause zusammen und ist als normal anzusehen.

- 2. Die FSH-Werte haben sich von der Erst- zur Zweituntersuchung nur leicht verändert und liegen mit 1103,4 ng/ml bzw. 999,6 ng/ml über dem für Frauen in der Menopause angegebenen unteren Grenzwert von 800 ng/ml (siehe Seite 46).

- 3. Die LH-Werte haben sich von der Erst- zur Zweituntersuchung praktisch nicht geändert und liegen mit 207,0 ng/ml bzw. 207,2 ng/ml über dem für Frauen in der Menopause angegebenen unteren Grenzwert von 200 ng/ml (siehe Seite 46).

- 4. Der Prolactin-Wert blieb mit 9,9 ng/ml bei der Erstuntersuchung und 9,9 ng/ml bei der Zweituntersuchung unverändert und liegt im Normbereich (siehe Seite 46).

Beim Vergleich der Serumwerte aus Tabelle 15 und Tabelle 16 ist festzustellen, daß sowohl unter der Östriol-Therapie wie bei der Behandlung mit einem Placebo-Präparat gleichartige Veränderungen der Hormonwerte auftreten. Dieses deutet an, daß das Östriol wohl nicht in größerem Maße in den Stoffwechsel des Organismus eingegangen ist und nicht die Produktion anderer Hormone induziert oder gehemmt hat.

4.6. Statistische Auswertung der Werte der Serumgehaltsbestimmung

Mit Hilfe des WILCOXON-TESTS und des U-TESTS (Wilcoxon, Mann und Whitney) wurden die Werte der Hormonbestimmung im Serum auf signifikante Unterschiede untersucht.

Tabelle 17 gibt die Ergebnisse des WILCOXON-TESTS für die Hormonwerte im Serum der Hormongruppe wieder.
Aufgeführt sind die vier im Serum bestimmten Hormone Östradiol (E2), follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierungs-Hormon (LH) und Prolactin (LTH). Die Anzahl der negativen Differenzen ist mit "n_-", die Anzahl der positiven Differenzen ist mit "n_+" bezeichnet. Die Summe der Rangzahlen mit negativen Differenzen ist unter "R_-", die Summe der Rangzahlen mit positiven Differenzen ist unter "R_+" aufgeführt.
Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit "α" bezeichnet.

	n_-	n_+	R_-	R_+	α
E_2	12	17	170,5	264,5	---
FSH	13	17	222,0	243,0	---
LH	17	13	235,0	230,0	---
LTH	20	10	262,0	203,0	---

Tab. 17: WILCOXON-TEST (Paardifferenzentest) zum Serumgehalt an E2, FSH, LH und Prolactin (LTH) (Hormongruppe).
Keine signifikanten Änderungen der Hormonwerte.

Aus Tabelle 17 geht hervor, daß während der Östriolbehandlung keine signifikanten Veränderungen der Hormonwerte eingetreten ist.

Tabelle 18 gibt die Ergebnisse des WILCOXON-TESTS für die Hormonwerte im Serum der Placebogruppe wieder.
Aufgeführt sind die vier im Serum bestimmten Hormone Östradiol (E2), follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierungs-Hormon (LH) und Prolactin (LTH). Die Anzahl der nevativen Differenzen ist mit "n_-", die Anzahl der positiven Differenzen ist mit "n_+" bezeichnet. Die Summe der Rangzahlen mit negativen Differenzen ist unter "R_-", die Summe der Rangzahlen mit positiven Differenzen ist unter "R_+" aufgeführt.
Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit "α" bezeichnet.

	n_-	n_+	R_-	R_+	α
E_2	11	13	109,0	191,0	---
FSH	5	19	57,0	243,0	1,0 %
LH	12	11	147,0	129,0	---
LTH	9	15	145,0	155,0	---

Tab. 18: WILCOXON-TEST (Paardifferenzentest) zum Serumgehalt an E2, FSH, LH und Prolactin (LTH) (Placebogruppe).
Signifikante Abnahme des FSH-Wertes.

Aus Tabelle 18 geht hervor, daß während der Behandlung mit einem Placebo-Präparat der FSH-Serumspiegel signifikant abnahm. Alle anderen Hormonwerte zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 19 gibt die Ergebnisse des U-TEST wieder. Jeweils für die Hormon- und die Placebogruppe sind die vier im Serum bestimmten Hormone Östradiol (E2), follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierungs-Hormon (LH) und Prolactin (LTH) aufgeführt. Mit "n_1" ist die Anzahl der Patientinnen in der Hormongruppe, mit "n_2" ist die Anzahl der Patientinnen in der Placebogruppe bezeichnet. Die Rangplatzsumme der Serumwerte der Hormongruppe ist mit "R_1", die Rangplatzsumme der Serumwerte der Placebogruppe ist mit "R_2" bezeichnet.
Unter "Min. U_1/U_2" ist die Prüfgröße zu finden, die mit dem kritischen Tabellenwert zu vergleichen ist. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist mit "α" bezeichnet.

	n_1	n_2	R_1	R_2	Min.U_1/U_2	α
E_2	30	24	820,0	665,0	355,0	---
FSH	30	24	761,0	724,0	296,0	---
LH	30	24	807,0	678,0	342,0	---
LTH	30	24	792,0	693,0	327,0	---

Tab. 19: U-TEST zum Serumgehalt an E2, FSH, LH und Prolactin (LTH) der Hormon- und Placebogruppe. Keine signifikanten Änderungen der Hormonwerte

Aus Tabelle 19 geht hervor, daß zwischen den Hormonwerten der mit Östriol und den Hormonwerten der mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren.

4.7. Korrelationen

Neben der statistischen Auswertung der Veränderungen im Zellbild und der Serumwerte der Hormone während der 3-monatigen Therapie mit Östriol bzw., einem Placebo-Präparat galt das weitere Interesse einer möglichen Abhängigkeit dieser Größen voneinander.
Die Ermittlung des Korrelationskoeffizienten ergab, daß zwischen den Serumwerten der Hormone und der Zahl der im Ausstrichpräparat ermittelten Epithelzellen bzw. den nach diesen Werten errechneten Indices keine lineare Abhängigkeit besteht.
Diese Aussage trifft sowohl für die mit Östriol wie für die mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen zu.

5. DISKUSSION

Aus den Tabellen 5 und 7 sowie den zugehörigen Abbildungen 5,6,7 bzw. 11,12,13 geht hervor, daß die Verhornung am harten Gaumen am stärksten, an der Gingiva weniger stark und an der Wangeninnenseite am geringsten ist. Diese Aussage deckt sich mit einer Vielzahl von Untersuchungen (4,5,9,17,65,67,68,78,92).

Stärkere mechanische Beanspruchung der Schleimhaut induziert eine stärkere Keratinisation. Da die Gaumenschleimhaut der stärksten Beanspruchung, die Wangenschleimhaut im allgemeinen der geringsten mechanischen Beanspruchung ausgesetzt ist, ist auch die hohe Zahl der Hornschollen am Gaumen, die geringste Zahl der Hornschollen an der Wange zu erwarten (9,54).

Über den Einfluß des Alters auf den Verhornungsgrad der Schleimhaut liegen z.T. widersprüchliche Aussagen vor. Während ein Teil der Autoren keinen Einfluß auf die Keratinisation findet (67,105,115), sehen andere Autoren eine altersbedingte Abnahme der Hornschollen (31,41,56,80,104, 117). Aus unseren Untersuchungen (s. Tabelle 7) ist eine Abnahme der Hornschollen während der 3-monatigen Behandlung mit einem Placebo-Präparat zu entnehmen. Diese Erscheinung könnte als weitere altersbedingte Abnahme der Hornschollen gedeutet werden. Es muß jedoch bedacht werden, daß auch andere Faktoren wie Nahrungsbeschaffenheit, Mundhygiene (Massage der Schleimhaut mit der Zahnbürste), Rauchen, Entzündungen etc. einen Einfluß auf den Verhornungsgrad des Epithels haben können (29,80,81,106).
Hier wären für eine eindeutige Aussage weitere Untersuchungen und ein umfangreicheres Patientengut notwendig.

Der Einfluß des Geschlechtes auf die Stärke der Keratinisation wurde in unserer Untersuchung nicht erfaßt. Während einige Autoren dem Geschlecht keinen Einfluß zusprechen (115),

sehen andere Autoren eine stärkere Verhornung der Schleimhaut bei weiblichen Patienten (5,117).

Der Einfluß von Hormonen auf das Vaginalepithel wird im Schrifttum allgemein anerkannt (10,20,39,59,68,78,85,96,107). Hinsichtlich einer Wirkung der Hormone auf die Mundschleimhaut sind unterschiedliche Aussagen in der Literatur zu finden. Während in einigen Untersuchungen keine Wirkung der Östrogene auf die orale Schleimhaut festgestellt werden konnten (51,58), wiesen andere Untersuchungen einen direkten Einfluß der Östrogene nach (3,5,6,8,15,17,19,20,22,23,25,35, 40,42,43,47,59,62,63,68,71,72,81,83,84,88,90,98,101,109, 111,118,120,121,124,125,126). Unsere Untersuchungen ergaben signifikante Unterschiede im Zell-Ausstrichpräparat der Hormon- und Placebogruppe. Während bei den mit einem Placebo-Präparat behandelten Patientinnen die Zahl der Hornschollen und der Zellen mit pyknotischen Kern weiter abnahm (s. Tabellen 11 und 12), nahm bei den mit Östriol behandelten Patientinnen die Keratinisation, die Zahl der Zellen mit pyknotischen Kernen und die Epithelreifung signifikant zu (s. Tabellen 9 und 10).
Auch im direktem Vergleich der Werte beider Patientengruppen (s. Tabellen 13 und 14) erscheint bei der Hormongruppe eine signifikante Epithelreifung, als Ausdruck zunehmender Stabilisierung der Schleimhaut.

In Übereinstimmung mit anderen Autoren (6,40,41,80) konnte die Auswertung unserer Ergebnisse keine statistisch gesicherte Abhängigkeit zwischen den Serumwerten der Hormone und den im Ausstrichpräparat vorkommenden Zelltypen belegen.
SCHNEIDER, FRIEDRICH und SCHINDLER (97) fanden bei ihren Untersuchungen 1977 dagegen signifikante Korrelation zwischen den Plasma-Östradiol-Werten und dem Karyopyknose-Index. Da im Schrifttum die Reaktion der Mundschleimhaut im Vergleich zur Vaginalschleimhaut durchweg als weniger stark beschrieben wird (42,43,47,59,60,90,94,99,103,116,119, 123), ist hier bei einer umfangreicheren und längerfristigen

Untersuchung vielleicht eher eine Korrelation zwischen den Hormon-Serumwerten und den Werten der zytologischen Auswertung zu finden.

Aus unseren Untersuchungen ist zu folgern, daß unter der Östriol-Therapie eine Zunahme der Keratinisation, eine Zunahme der Superficialzellen und eine Zunahme der Epithelreife festzustellen ist.
Hiermit ist es möglich, einen Teil der bislang therapieresistenten Patientinnen mit dem Beschwerdebild des Syndroms "Brennender Mund" erfolgreich zu behandeln.
Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind jedoch notwendig. Hier könnten die Untersuchungen von FORMICOLA, WEATHERFORD III. und GRUPE (25) einen Weg weisen. Sie sehen die Gingiva als Erfolgsorgan für Östradiol an. Besonderes Interesse sollte der Untersuchung von VITTEK, HERNANDEZ, WENK, RAPPAPORT und SOUTHREN (109) gewidmet werden, die 1982 in der menschlichen Gingiva ein spezifisches Bindungsprotein für Östrogene fanden.

Auch bei der zytologischen Auswertung der Ausstrichpräparate müssen weitere Wege beschritten werden. Hier ist an die Bestimmung von Zellkerngröße, wie von WITT (116) angegeben, zu denken. Eine genauere Methode zur Auszählung von Zellen mit pyknotischen Kernen stellt auch die Phasenkontrast-Mikroskopie dar (10).

Nicht zuletzt darf nicht vergessen werden, daß sich im Patientengut des Krankheitsbildes Syndrom "Brennender Mund" auch zahlreiche Männer befinden, die mit Östrogenen nicht behandelt werden können. Hier weist BOSCHMANN (10) einen möglichen Weg, der den Östrogenen einen Epithelaufbau bis zur Oberflächenschicht zuschreibt, während Androgene und Gestagene einen Aufbau des Epithels bis zur Intermediärschicht bewirken.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Mißempfindungen in der Mundhöhle wie Gaumen-, Zungen- und Lippenbrennen sowie Trockenheit, Geschmacksirritationen und Schmerzempfindungen mit und ohne begleitende Entzündungen der Mundschleimhaut wurden z.T. schon zum Ende des 19. Jahrhunderts in der Literatur beschrieben.
Mit der Einführung des Methylmetakrylates in die Zahnheilkunde wird ein vermehrtes Auftreten dieses Krankheitsbildes beobachtet. Seit etwa 1950 ist ein verstärktes Bemühen erkennbar, mit zahlreichen Untersuchungen die Ätiologie und Therapie des Syndroms "Brennender Mund" zu erforschen.

Übereinstimmend wird in der Literatur ein hohen Anteil von weiblichen Patienten (etwa 80 % - 90 %) -hiervon etwa 70 % in der Menopause- angegeben.
Umfangreiche Untersuchungen bestätigten, daß die Mehrzahl der Patienten Prothesenträger sind, die Mißempfindungen aber auch bei Nicht-Prothesenträgern beobachtet werden und überwiegend funktionelle, lokal-mechanische und mikrobielle Faktoren für das Krankheitsbild ursächlich sind.

Nach Ausschluß dieser Ursachen verbleibt jedoch immer noch ein Rest von etwa 10 % der Patienten, die bis dahin therapieresistent waren und bei denen keine objektiven klinischen Befunde erhoben werden konnten.

Der Einfluß weiblicher Sexualhormone auf das Vaginal- und Mundhöhlenepithel wird seit den 30-er Jahren besonders im amerikanischen Schrifttum untersucht und beschrieben. Während der Einfluß der Hormone auf das Vaginalepithel gesichert ist, sind in der Literatur unterschiedliche Meinungen zum Einfluß der Hormone auf das Mundhöhlenepithel zu finden.

In unseren Untersuchungen sollte festgestellt werden, ob durch eine Hormonbehandlung eine Veränderung im zytologischen

Bild des Mundhöhlenabstriches hervorgerufen wird.
Untersucht wurden 54 Patientinnen in der Menopause, bei denen die bisher üblichen Therapiemaßnahmen nicht zum Erfolg geführt hatten.
30 Patientinnen wurden über einen Zeitraum von drei Monaten mit einem Hormon-Präparat (Östriol, 2 mg/die), 24 Patientinnen mit einem Placebo-Präparat (2 x 1 Tablette/die) therapiert. Nach Abschluß der dreimonatigen Behandlung zeigten sich im zytologischen Bild der Mundschleimhaut der Hormongruppe signifikante Unterschiede gegenüber der Placebogruppe:

- 1. Die Keratinisation der Mundschleimhaut nahm zu.

- 2. Die Zahl der Superficialzellen mit pyknotischem Kern war deutlich höher.

- 3. Das Mundhöhlenepithel wies einen höheren Reifungsgrad auf.

Diese Ergebnisse können als Ausdruck einer Stabilisierung und höheren Resistenz der Schleimhaut nach Hormonbehandlung gewertet werden.
Das Absinken des Östrogen-Blutspiegels in der Menopause führt zur Abnahme der Keratinisation der Mundschleimhaut und verminderter Widerstandsfähigkeit.
Die Behandlung mit einem Östrogen-Präparat führt zu zunehmender Stabilisierung der Schleimhaut, die damit gegen äußere Einflüsse -wie sie Prothesen darstellen- widerstandsfähiger wird.

Die Therapie mit Östriol stellt eine Möglichkeit dar, bislang therapieresistente Patientinnen erfolgreich zu behandeln.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABDERHALDEN, R.: Die Hormone.
   Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1952)

2. ANNEROTH, G., WICTORIN, L.: Denture stomatitis; a histological and microradiographic study of the alveolar mucosa.
   Odont. Revy, 26, 135 (1975)

3. ANDERMATT, O.: Das Oberflächenzellbild der Mundschleimhaut während des Menstruationszyklus.
   Diss. Zürich (1950)

4. BAJARDI, F.: Veränderungen der Mundschleimhaut im Zusammenhang mit Prothesenunverträglichkeit.
   Quintessenz, 6, 31 (1979)

5. BÁNÓCZY, J.: Beiträge zur zytologischen Untersuchung der normalen Mundschleimhaut.
   Dtsch. Stomat., 10, 488 (1960)

6. BÁNÓCZY, J.: Zyklische Veränderungen im zytologischen Bild der weiblichen Mundschleimhaut.
   Dtsch. Stomat., 12, 647 (1962)

7. BETHMANN, W.: Hormone und Mundhöhle.
   Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1961)

8. BETHMANN, W.: Über Hormone und ihre Beziehungen zur Mundhöhle.
   Zahnärztl. Praxis, 6, 61 (1965) und 7, 79 (1965)

9. BITTER, E., HAHN, W.: Exfoliativ-cytologische Veränderungen der Mundepithelien durch Prothesentragen und Nahrungsaufnahme. Dtsch. Zahnärztebl. 16, 273 (1962)

10. BOSCHMANN, H.-W.: Praktische Zytologie. de Grùýter-Verlag, Berlin (1960)

11. BREUSTEDT, A.: Mundschleimhaut und Prothese beim alten Menschen. ZFA (Dresden), 31/5, 415 (1976)

12. BUDDEKE, E.: Grundriß der Biochemie. Walter de Gruyter-Verlag, Berlin-New York (1974)

13. BUDTZ-JØRGENSEN, E., LANDT, H.: Zur Ätiologie, Differentialdiagnose und Behandlung der Stomatitis prothetica. Quintessenz, 10, 145 (1979)

14. BUDTZ-JØRGENSEN, E., LANDT, H.: Zur Ätiologie, Differentialdiagnose und Behandlung der Stomatitis prothetica. Quintessenz, 11, 123 (1979)

15. BULLOUGH, W.S.: Hormones and mitotic activity. Vitamins, Hormones, 13, 261 (1955)

16. BUTLER, CH.J.: Krankheitszustände der Mundhöhle als Folge des Tragens künstlicher Gebisse. Z. Wbl. 1896 N. 465 p. 411

17. CAMILLERI, G.E., LANGE, D.: Exfoliative cytology - A review of its application to non-neoplastic conditions. Int. Dent. Journal, 16, 311 (1966)

18. CIECIURA, L., FUCHS, M., JANCZUK, Z.: Untersuchungen über den Zusammenhang einiger zytochemischer Reaktionen des Mundhöhlenepithels mit dem Menstruationszyklus.
Dtsch. zahnärztl. Z., 22, 715 (1967)

19. DEASY, M.J., GROTA, L.J., KENNEDY, J.E.: The effect of oestrogene, progesterone and cortisol on gingival inflammation.
J. periodont. Res. 7, 111 (1972)

20. DECHERT, I.: Therapie bei Zungenbrennen.
Zahnärztl. Praxis 12, 122 (1961)

21. EISENRING, J.TH.: Mikroskopische Untersuchung der bedeckten Mundschleimhaut.
Carl Hanser Verlag, München (1955)

22. EL-ASHIRY, G.M., EL-KAFRAWY, A.H., NASH, M.F., YOUNIS, N.: Effects of oral contraceptives on the gingiva.
J. periodont. 42, 273 (1971)

23. FESSELER, A.: Ovulationshemmer und Parodontium.
Dtsch. zahnärztl. Z., 32, 32 (1977)

24. FORCK, G.: Allergische Reaktionen der Mundschleimhaut bei Prothesenträgern.
Dtsch. zahnärztl. Z., 31, 10 (1976)

25. FORMICOLA, A.J., WEATHERFORD III., I., GRUPE, H.: The uptake of H^3-estradiol by the oral tissues of rats.
J. periodont. Res., 5, 269 (1970)

26. GANONG, W.F.: Lehrbuch der medizinischen Physiologie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1974)

27. GARDNER, A.F.: Pathologie in der Zahnheilkunde. Verlag zahnärztl. med. Schrifttum, München (1972)

28. GASSER, F.: Auswirkungen von Prothesen auf die Gewebe des Prothesenbettes. Dtsch. zahnärztl. Z., 25, 784 (1970)

29. GÖTSCH, F.: Gedanken und Beiträge zur Exfoliativzytologie in der Parodontologie. Stomatol. (DDR), 30, 563 (1980)

30. HACH, B., LEHRL, S., NIEDERMEIER, W.: Psychopathologische und psychopathometrische Befunde bei Patienten mit Prothesenunverträglichkeitserscheinungen. Dtsch. zahnärztl. Z., 33, 238 (1978)

31. HAHN, W.: Altersveränderungen der Mundschleimhaut. Dtsch. Zahnärztebl., 15, 410 (1961)

32. HANEKE, E.: Zungen- und Mundschleimhautbrennen. Carl Hanser Verlag, München-Wien (1980)

33. HARMS, V.: Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Harms-Verlag Kiel (1979)

34. HEDEGARD, B.: Klinische Wertung eines Hygieneprogramms für Patienten mit Prothesenstomatitis. Dtsch. zahnärztl. Z., 31, 156 (1976)

35. HEISS, J., GRASSER, H.: Haben Ovulationshemmer Einfluß auf Gingiva und Parodontium? - zytologische, histologische und klinische Untersuchungen. Dtsch. zahnärztl. Z., 23, 344 (1968)

36. HERTZ, D.G., STEINER, I.E., ZUCKERMANN, H., PISANTY, S.: Psychological and physical symptom-formation in menopause.
Psychother. Psychosom., 19, 47 (1971)

37. HOFFMANN-AXTHELM, W.: Lexikon der Zahnmedizin.
Quintessenz-Verlag, Berlin (1974)

38. HOLLAND-MORITZ, R.: Zahnersatzunverträglichkeit und Schleimhautbrennen. Eine Vergleichsuntersuchung mit beschwerdefreien Patienten.
Dtsch. zahnärztl. Z., 35, 948 (1980)

39. ISHII, C., TAKEDA, J., NAKAYAMA, T.: Effects of estriol vaginal tablets on the epithelium of the portio vaginalis.
Acta Obstet. Gynaecol. Jap., 29, 451 (1977)

40. IUSEM, R.: A cytology study of the cornification of the oral mucosa in woman.
Oral Surg. Med., 3, 1516 (1950)

41. JACOBS, A.: Cornification in buccal smears.
Brit. dent. J., 106, 249 (1959)

42. JANSSENS, J.: Enige Opmerkingen over de hormonale Aspekten van Gingivitis en Epulis.
Ned. T. Tandheelk., 72, 12 (1965)

43. JENKINS, N.: The physiology and biochemistry of the mouth.
Blackwell, Scientific Publications, Oxford (1978)

44. KAPOSI, M.: Glossodynia exfoliativa.
Wien. med. Presse 26, 361-364 (1885)

45. KELLNER, G.F., RUZICKA, F., SCHUH, E.: Zytologische Reaktionsdiagnostik der Gingiva.
Zahnärztl. Praxis, 29, 428 (1978)

46. KELLNER, G.F., SCHUH, E., KLENKHART, E.: Zur histochemischen Zytologie der gingivalen Oberfläche.
Österr. Zschr. f. Stomatol., 72, 42 (1975)

47. KLINGER, G., KLINGER, G.: Untersuchungen über den Einfluß oraler Kontrazeptiva auf die Mund- und Vaginalschleimhaut.
Dtsch. Stomat., 20, 664 (1970)

48. KÖRBER, E.: Die Prophylaxe parodontaler Erkrankungen im Rahmen der prothetischen Versorgung.
Dtsch. zahnärztl. Z., 21, 74 (1966)

49. KÖRBER, E.: Prothetik und Werkstoffkunde.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York (1982)

50. KUTZLEB, H.J.: Veränderungen der Mundschleimhaut bei ovariellen Störungen.
Dtsch. zahnärztl. Wschr., 42, 906 (1939)

51. KUTZLEB, H.J.: Veränderungen in der Mundhöhle bei Ovarialinsuffizienz.
Forum Parodont., 1, 564 (1951)

52. KUTZLEB, H.J.: Das Follikelhormon und sein Einfluß auf die Mundhöhle.
Forum Parodont., 4, 1277 (1951)

53. KUTZLEB, H.J.: Corpus-luteum-Hormon und sein Einfluß auf die Mundhöhle.
Forum Parodont., 4, 231 (1952)

54. LANGE, D.: Das Gingivazytogramm bei der Untersuchung von Funktion und Reaktion im Epithel.
Stoma, 2,81 (1965)

55. LANGER, H.: Die Einwirkung von Plattenprothesen auf die Mundschleimhaut.
Zahnärztl. Rdsch., 65, 107 (1956)

56. LANGER, H.: Das Schleimhautbrennen beim Tragen von Acrylatplatten.
Dtsch. zahnärztl. Z., 11, 1321 (1956)

57. LANGER, H.: Prothesenintoleranz der Mundschleimhaut.
Dtsch. zahnärztl. Z., 15, 849 (1960)

58. LANGER, H.: Die Schleimhautverhältnisse nach längerer Tragezeit von abnehmbaren Teilprothesen.
Zahnärztl. Welt/Rdsch., 78, 826 (1969)

59. LITWACK, D., KENNEDY, J.E., ZANDER, H.A.: Response of oral epithelia to ovarectomy and estrogen replacement.
J. periodont. Res., 5, 263 (1970)

60. MAIN, D.M.G., RITCHIE, E.M.: Cytological smears patterns from normal palatal and buccal mucosa in young adults.
J. D. Res., 46, 107 (1967)

61. MARXKORS, R.: Fragen zur Prothesenunverträglichkeit.
Quintessenz, 9, 59 (1978)

62. MASSLER, U.: Oral manifestations during the female climacteric (The Postmenopausal Syndrome).
Oral Surg., 4, 1234 (1951)

63. MAURIZIO, E.: bei Janssens, J.: Some remarks about the hormonal aspects of gingivitis and epulis.
Organorama, 2, 4 (1965)

64. MEDAK, H., Mc GREW, E.A., BURLAKOW, P., TIECKE, R.W.: Atlas of oral cytology.
US Public Health Service, Publication No. 1949, Washington D.C. (1970)

65. MILLER, S.C., STAHL, S., SABERMANN, A.: A study of the cornification of the oral mucosa of young male adults.
J. dent. Res., 30, 4 (1951)

66. MONTANARI, G.: Einige Betrachtungen über das Thema der Candidosis im Mund.
Quintessenz, 2, 333 (1981)

67. MONTGOMERY, P.: A study of the exfoliative cytology of normal human oral mucosa.
J. dent. Res., 30, 12 (1951)

68. MÜHLEMANN, H.R.: Das weibliche Parodont unter dem Einfluß geschlechtsspezifischer Hormone.
Stoma, 5, 3 (1952)

69. MÜHLEMANN, H.R.: Periodische Phänomene in der Stomatologie.
Dtsch. zahnärztl. Z., 11, 977 (1956)

70. MÜLLER-FAHLBUSCH, H.: Nervenärztliche Aspekte bei der Prothesenunverträglichkeit.
Dtsch. zahnärztl. Z., 31, 13 (1976)

71. NEILL, D.J.: Denture sore mouth and endocrine influence.
D. Pract., 11, 199 (1961)

72. NEILL, D.J.: Prothesenstomatitis und endokriner Einfluß.
Zahnärztl. Praxis, 12, 187 (1961)

73. NEWTON, A.V.: Denture sore mouth.
Brit. D.J., 112, 357 (1962)

74. NIEDERMEIER, W.: Die Behandlung der Prothesenstomatopathien - eine interdisziplinäre Aufgabe.
Dtsch. zahnärztl. Z., 32, 715 (1977)

75. NIEDERMEIER, W., BECKER, H., CHRIST, F., HABERMANN, P.G.: Auswirkungen des klimakterischen Syndroms auf Prothesenunverträglichkeitserscheinungen.
Schweiz. Mschr. Zahnheilk., 89, 1011 (1979)

76. NIEDERMEIER, W., HOFMANN, M.: Zur Systematik der Behandlung von Patienten mit sogenannter Prothesenunverträglichkeit.
Quintessenz, 11, 49 (1977)

77. ORBAN, B.: Cornification of the gums.
J. Am. Dent. A., 17, 1977 (1930)

78. PAPNICOLAOU, G.N.: The sexual cycle in the human female as revealed by vaginal smears.
Am. J. Anat., 52, 519 (1933)

79. PAPNICOLAOU, G.N.: Atlas of exfoliative cytology.
Cambridge, Mass. (1954)

80. PAPIC, M., GLICKMANN, I.: Keratinization of the human gingiva in the menstrual cycle and menopause.
Oral Surg. Med. Path., 3, 504 (1950)

81. PISANTY, S., RAFEALY, B., POLISHNIK, W.Z.: The effect of steroid hormones on buccal mucosa of menopausal women.
Oral Surg., 40, 346 (1975)

82. PLISCHKA, G., CARTELLIERI, W.: Veränderungen der Mundschleimhaut im Zusammenhang mit Prothesenunverträglichkeit.
Quintessenz, 5, 63 (1979)

83. PLISCHKA, G., CARTELLIERI, W.: Veränderungen der Mundschleimhaut im Zusammenhang mit Prothesenunverträglichkeit.
Quintessenz, 7, 29 (1979)

84. PUNNONEN, R., RAURAMO, L.: Effects of estrogen therapy on climacteric symptoms and tissue changes.
Acta Obstet. Gynaecol. Scand., 53, 267 (1974)

85. PUROLA, E., VARTIAINEN, E.: Effect of long-acting oestriol on the vaginal cytology of postmenopausal women.
Ann. Chir. Gynaecol., 66, 216 (1977)

86. RAMM, B., HOFMANN, E.: Biomathematik und medizinische Statistik.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1982)

87. REITHER, W.: Mundschleimhautmykose und Prothesenstomatitis.
Dtsch. zahnärztl. Z., 14, 705 (1959)

88. REITHER, W.: Die Bedeutung endogener Faktoren für die Entstehung von Prothesenstomatopathien.
Dtsch. zahnärztl. Z., 16, 109 (1961)

89. REITHER, W.: Die Auswirkung der Prothese auf die Mundschleimhaut.
Dtsch. Zahnärztebl., 21, 120 (1967)

90. RICHMAN, M.J., ABARBANEL, A.R.: Effects of estradiol, testosterone, Diethylstilbestrol and several of the derivatives upon the human mucous membrane.
J. Am. Dent. A., 30, 913 (1943)

91. RITCHIE, G.M., FLETCHER, A.M., MAIN, D.M.G., PROPHET, A.S.: The etiology, exfoliative cytology and treatment od dentures stomatitis.
J. prosth. dent., 22, 185 (1969)

92. RITTERMANN, V., AURER-KOZELJ, J.: Das cytologische Bild der Mundschleimhaut.
Dtsch. zahnärztl. Z., 19, 973 (1964)

93. ROSSBACH, A.: Ein Beitrag zur Ätiologie der Prothesenstomatopathien.
Dtsch. zahnärztl. Z., 30, 148 (1975)

94. RUSELL, P.B.: Oral smears compared with vaginal smears.
South. Med. J., 40, 561 (1947)

95. SABINSKI, E., FORCK, G., MÜLLER-FAHLBUSCH, H.: Prothesenunverträglichkeit in der Betrachtungsweise verschiedener Fachdisziplinen.
Dtsch. zahnärztl. Z., 31, 5 (1976)

96. SCHIFF, I., WENTWORTH, B., KOOS, B., RYAN, K.J., TULCHINSKY, D.: Effect of estriol administration on the hypogonadal woman.
Fertility And Sterility, 30, 278 (1978)

97. SCHNEIDER, V., FRIEDRICH, E., SCHINDLER, A.E.: Hormonal cytology: A correlation with plasma E_2, measured by radioimmunoassay.
Acta Cytologica, 21, 37 (1977)

98. SCHÖNBAUER, F.: Das hormonelle Geschehen bei den krankhaften Veränderungen der Mundschleimhaut.
Österr. Z. f. Stomat., 54, 475 (1957)

99. SCHREUSS, TH.H., DÖRNER, W., SCHÖLDGEN, W.: Ein Beitrag zur cyklischen Allgemeinwirkung der Hormone.
Hautarzt, 4, 59 (1953)

100. SCHROEDER, H.E.: Orale Strukturbiologie.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1976)

101. SCHULTZ-HAUDT, S.D., FROM, S.: Dynamics of periodontal tissue. 1. The epithelium.
Odont. T., 69, 431 (1961)

102. SCHULTZ-HAUDT, S.D., AAS, E.: Dynamics of periodontal tissue. 2. The connective tissue.
Odont. T., 70, 389 (1962)

103. SIEGMUND, H.: Befunde und Gedanken zum Parodontoseproblem.
Zahnärztl. Welt, 7, 90 (1952)

104. STONE, A.: Keratinisation of the oral mucosa in aged male.
J. dent. Med., 8, 69 (1953)

105. TEMPESTINI, A., PAPPALARDO, G., VENTRO, G.: Il comportaments citologico della mucosa orale in soggetti giovani e vecchi.
Rev. Med. Odont., 2, 195 (1962)

106. TROTT, R.J.: A desquamative cytological study of the gingivae and oral mucosae in woman.
J. Periodont., 29, 213 (1958)

107. UFER, J.: Hormontherapie in der Frauenheilkunde.
W. de Gruyter und Co., Berlin (1972)

108. UHLIG, H.: Erscheinungsbild, Ursachen und Behandlung der sogenannten Prothesenstomatitis.
Dtsch. Zahnärzte Kal., 83, (1957)

109. VITTEK, J., HERNANDEZ, M.R., WENK, E.J., RAPPAPORT, S.C., SOUTHREN, A.L.: Specific estrogen receptors in human gingiva. J.C.E. & M., 54, 608 (1982)

110. WAGNER, I.-U., THIELE, P., WAGNER, S.: Symptomatik, Untersuchungsmethoden und therapeutische Möglichkeiten beim Syndrom "Brennender Mund". Stomat. DDR, 24, 285 (1974)

111. WAGNER, S., WAGNER, I.-V.: Erste Mitteilung über Behandlungsergebnisse des Mundschleimhautbrennens mit einem synthetischen oral applizierbaren Depot-Oestrogen. Dtsch. Stomat., 20, 827 (1970)

112. WANNENMACHER, E.: Die Prothese als schädigender Faktor durch Reizwirkung auf die Schleimhaut. Dtsch. zahnärztl. Z., 9, 89 (1954)

113. WEINMANN, J.: The keratinization of the human oral mucosa. J. dent. Res., 19, 57 (1940)

114. WELKER, D., LENZ, E.: Zur Klinik und Ätiologie prothesenbedingter Veränderungen der Mundschleimhaut. Stoma DDR, 25, 191 (1975)

115. WENTZ, F.M., MAIER, A.W., ORBAN, B.: Age Changes and Sex Differences in the Clinically "Normal" Gingiva. J. Period., 23, 13 (1952)

116. WITT, H.J.: Zyklische Kerngrößenschwankungen im Mundepithelabstrich der Frau. Zentralblatt für Gynäkologie, 40, 1589 (1961)

117. ZIMMERMANN, E.R., ZIMMERMANN, A.L.: Effects of race, age, smoking habits, oral and systemic disease on oral exfoliative cytology.
J. dent. Res., 44, (1965)

118. ZINSER, H.-K.: Zytodiagnostik in der Gynäkologie.
VEB Gustav Fischer Verlag, Jena (1957)

119. ZISKIN, D.E.: The effect of hormonal treatment on gums and oral mucosa of women, with use of estrogen, with use of gonadotropic hormone of pregnancy urine.
J. Dent. Res., 16, 367 (1937)

120. ZISKIN, D.E.: Effects of certain hormones on gingival and oral mucous membranes.
J. Am. Dent. A., 25, 422 (1938)

121. ZISKIN, D.E., BLACKBERG, S.N., SLANETZ, C.A.: Effects of subcutaneous injections of estrogenic and gonadotrophic hormones on gums and mucous membranes of normal and castrated Rhesus Monkeys.
J. Dent. Res., 15, 407 (1935)

122. ZISKIN, D.E., KAMEN, P., KITTAY, I.: Epithelial smears of the oral mucosa.
J. dent. Res., 20, 386 (1941)

123. ZISKIN, D.E., MOULTON, R.: A comparison of oral and vaginal epithelial smears.
J. clin. Endocr. Metab., 8, 146 (1948)

124. ZISKIN, D.E., ROSENSTEIN, S.N., DRUCKER, L.: Interrelation of large doses of estrogen and Vitamine A and their effect on the oral mucosa.
Oral Surg. Sect., 29, 163 (1943)

125. ZITKA, E.: Vitamine und Hormone in der Stomatologie.
Österr. Z. f. Stomat., 54, 483 (1957)

126. ZITKA, E.: Veränderungen der weiblichen Mundschleimhaut im Zusammenhang mit der Funktionder Keimdrüsen.
Österr. Stomat., 57, 303 (1060)

ANHANG

HORMONGRUPPE GAUMEN

		001	003	005	007	009	011	013	015	017	019	021	023	025	027	029	031	033	035	037	039	041	043	045	047
ST 3	a	10	80	9	81	96	10	67	98	96	100	6	91	2	99	96	95	68	70	7	96	94	89	100	94
	b	2	91	14	96	90	17	86	92	97	96	22	98	5	100	97	97	96	73	48	100	100	100	99	100
ST 2	a	16	5	20	12	1	21	13	2	2	ø	20	4	33	1	3	3	18	7	15	4	2	3	ø	ø
	b	20	5	38	2	8	39	4	5	2	2	63	2	19	ø	3	2	4	20	36	ø	ø	ø	1	ø
ST 1	a	51	12	50	3	3	56	20	ø	2	ø	62	3	61	ø	1	2	14	23	78	ø	4	6	ø	5
	b	78	4	46	2	2	44	10	3	1	2	15	ø	76	ø	ø	1	ø	7	16	ø	ø	ø	ø	ø
IT	a	20	3	16	4	ø	12	ø	ø	ø	ø	12	2	1	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	2	ø	1
	b	ø	ø	2	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
OBT	a	3	ø	5	ø	ø	1	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	b	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
IBT	a	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	b	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø	ø

		049	051	053	055	057	059
ST 3	a	85	95	96	83	93	87
	b	98	97	100	100	100	92
ST 2	a	7	ø	ø	ø	ø	4
	b	2	2	ø	ø	ø	6
ST 1	a	5	4	3	13	7	5
	b	ø	1	ø	ø	ø	2
IT	a	2	1	1	4	ø	4
	b	ø	ø	ø	ø	ø	ø
OBT	a	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	b	ø	ø	ø	ø	ø	ø
IBT	a	ø	ø	ø	ø	ø	ø
	b	ø	ø	ø	ø	ø	ø

HORMONGRUPPE WANGE

		001	003	005	007	009	011	013	015	017	019	021	023	025	027	029	031	033	035	037	039	041	043	045	047
ST 3	a	3	10	8	37	0	8	1	4	8	1	Ø	4	9	4	Ø	1	1	Ø	1	1	Ø	4	12	6
	b	0	9	8	36	3	12	0	2	4	2	Ø	9	2	11	1	6	2	3	1	Ø	2	27	12	6
ST 2	a	22	17	45	25	44	11	22	14	35	33	17	3	18	46	35	36	48	10	22	30	10	19	53	Ø
	b	37	41	37	40	55	38	30	57	28	50	43	34	28	61	50	19	38	33	37	81	89	70	45	4
ST 1	a	38	50	23	33	51	64	61	67	39	64	74	28	73	50	57	63	51	83	77	66	42	34	25	87
	b	61	50	41	24	42	50	69	41	68	48	53	57	70	28	49	57	55	35	58	17	9	3	43	90
IT	a	37	23	24	5	5	17	16	15	18	2	9	64	Ø	Ø	8	Ø	Ø	7	Ø	3	48	43	10	7
	b	2	Ø	14	Ø	Ø	Ø	1	Ø	Ø	Ø	4	Ø	Ø	Ø	Ø	18	5	29	4	2	Ø	Ø	Ø	0
OBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
IBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

		049	051	053	055	057	059
ST 3	a	2	2	2	Ø	3	3
	b	3	3	5	12	9	3
ST 2	a	7	1	1	Ø	1	1
	b	12	5	6	12	23	9
ST 1	a	26	73	91	45	73	53
	b	85	90	89	76	68	86
IT	a	65	24	6	45	23	44
	b	Ø	2	Ø	Ø	Ø	2
OBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
IBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

HORMONGRUPPE GINGIVA

		001	003	005	007	009	011	013	015	017	019	021	023	025	025	029	031	033	035	037	039	041	043	045	047
ST 3	a	1	57	0	59	47	38	23	50	19	58	7	44	12	68	5	76	1	22	2	25	42	9	65	1
	b	5	69	3	45	42	20	4	16	42	8	17	71	1	63	2	59	6	1	2	35	73	95	75	8
ST 2	a	7	22	25	16	20	7	17	17	13	16	21	12	29	11	46	9	21	18	12	13	3	9	17	2
	b	19	21	58	29	34	32	23	41	24	48	29	8	19	27	43	13	32	25	43	58	16	5	9	9
ST 1	a	44	20	65	16	23	35	56	33	62	24	53	24	59	21	48	15	74	55	85	62	51	45	18	94
	b	76	10	38	26	24	41	72	42	25	44	34	16	74	10	55	20	62	54	49	7	11	Ø	16	83
IT	a	48	11	9	9	10	20	4	Ø	6	2	19	20	Ø	Ø	1	Ø	4	5	1	Ø	4	37	Ø	3
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	7	1	1	9	Ø	20	5	Ø	Ø	Ø	8	Ø	20	6	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
OBT	a	Ø	Ø	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
IBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

		049	051	053	055	057	059
ST 3	a	4	7	7	15	6	16
	b	5	17	11	13	19	11
ST 2	a	19	3	1	2	1	Ø
	b	16	9	6	10	36	15
ST 1	a	39	72	76	71	68	55
	b	79	71	83	77	45	71
IT	a	38	18	16	12	25	29
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	3
OBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
IBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

PLACEBOGRUPPE GAUMEN

		002	004	006	008	010	012	014	016	018	020	022	024	026	028	030	032	034	036	038	040	042	044	046	048
ST 3	a	2	84	86	14	95	28	17	99	97	93	96	88	98	36	100	97	69	100	97	6	94	5	93	93
	b	2	96	80	12	91	10	12	98	98	100	95	69	6	1	90	95	11	63	99	2	69	9	100	92
ST 2	a	20	14	6	38	4	17	39	1	2	3	3	2	2	24	Ø	Ø	28	Ø	3	40	4	25	7	Ø
	b	27	3	5	9	8	21	14	2	1	Ø	3	14	6	19	4	1	43	27	1	16	13	10	Ø	Ø
ST 1	a	78	2	8	46	1	46	44	Ø	1	2	1	10	Ø	40	Ø	3	3	Ø	Ø	53	2	68	Ø	7
	b	71	1	12	79	1	56	38	Ø	1	Ø	2	17	88	73	6	4	41	10	Ø	82	18	48	Ø	7
IT	a	Ø	Ø	Ø	2	Ø	8	Ø	Ø	Ø	2	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	2	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	3	Ø	Ø	12	36	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	7	Ø	Ø	2	Ø	Ø	Ø	Ø	33	Ø	1
OBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
IBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	1	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

PLACEBOGRUPPE WANGE

		002	004	006	008	010	012	014	016	018	020	022	024	026	028	030	032	034	036	038	040	042	044	046	048
ST 3	a	Ø	88	22	8	24	19	12	2	4	Ø	1	3	9	8	2	7	1	9	1	8	35	2	1	13
	b	Ø	Ø	10	9	6	8	2	4	Ø	1	5	4	2	1	1	5	1	2	Ø	2	2	1	49	Ø
ST 2	a	37	10	25	37	32	10	38	33	28	17	7	24	34	19	17	10	39	4	50	17	20	33	65	2
	b	19	77	17	30	26	11	4	14	21	33	8	37	14	8	12	15	37	25	43	23	18	11	29	1
ST 1	a	61	2	47	41	36	41	50	52	68	39	46	72	57	73	63	76	60	87	49	75	44	65	15	82
	b	79	20	50	61	60	64	35	67	79	64	61	59	68	90	86	80	62	31	20	75	70	51	19	95
IT	a	2	Ø	6	14	8	30	Ø	13	Ø	44	46	1	Ø	Ø	18	7	Ø	Ø	Ø	Ø	1	Ø	19	3
	b	2	2	23	Ø	8	17	59	15	Ø	2	26	Ø	16	1	1	Ø	Ø	42	37	Ø	10	37	3	4
OBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
IBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

PLACEBOGRUPPE GINGIVA

		002	004	006	008	010	012	014	016	018	020	022	024	026	028	030	032	034	036	038	040	042	044	046	048
ST 3	a	5	28	62	3	70	30	20	57	42	78	Ø	87	71	10	34	49	75	21	2	1	27	3	36	6
	b	46	85	57	10	49	38	26	50	7	58	21	44	Ø	30	39	63	1	29	1	10	4	Ø	2	13
ST 2	a	19	28	21	58	22	18	32	9	24	8	7	11	8	24	12	15	18	28	43	13	28	20	33	4
	b	11	12	12	11	11	7	12	17	20	16	9	15	15	22	11	8	13	26	53	12	3	8	89	4
ST 1	a	76	35	17	38	8	37	41	27	25	8	85	2	16	66	43	35	7	51	55	86	45	73	29	85
	b	42	3	20	79	37	35	31	33	73	24	60	41	78	44	49	28	47	34	24	67	58	35	6	73
IT	a	Ø	8	Ø	Ø	Ø	15	7	7	9	6	8	Ø	5	Ø	11	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	4	2	5
	b	1	Ø	11	Ø	3	20	31	Ø	Ø	2	Ø	Ø	7	4	1	1	39	1	22	11	35	57	3	3
OBT	a	Ø	1	Ø	1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
IBT	a	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
	b	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

PLACEBOGRUPPE

		002	004	006	008	010	012	014	016	018
E 2	a	15,5	15,3	13,3	11,1	17,0	22,5	42,2	270,6	18,6
	b	14,8	6,5	22,0	19,6	8,9	30,0	22,1	49,4	12,8
PRL	a	10,022	14,971	17,828	5,063	19,172	3,526	4,725	49,419	7,078
	b	9,141	12,013	13,392	3,438	19,068	3,088	4,617	24,728	15,267
FSH	a	1082,887	481,025	1194,768	1032,929	1052,857	1224,385	1295,051	54,507	1144,548
	b	1011,726	228,143	1057,378	852,525	1046,773	1399,728	1270,132	280,225	788,562
LH	a	204,215	194,745	181,998	196,910	232,194	229,429	167,350	54,993	202,767
	b	208,432	194,745	146,722	160,835	268,387	268,566	194,741	52,837	181,409

		020	022	024	026	028	030	032	034	036
E 2	a	30,2	15,0	24,0	14,7	63,2	21,6	14,8	30,2	16,9
	b	36,4	19,7	17,1	15,3	18,4	18,0	18,3	14,3	11,2
PRL	a	7,654	4,115	2,734	7,500	9,119	5,105	3,753	5,371	20,328
	b	5,771	7,048	3,662	7,935	11,283	4,864	6,579	8,385	19,782
FSH	a	1271,747	1214,955	1421,720	1052,474	1178,140	1335,436	1194,856	1833,071	882,947
	b	1294,493	909,689	1149,082	1077,648	780,991	1002,836	807,379	1664,917	871,136
LH	a	247,580	208,440	314,814	134,359	331,038	260,267	206,349	288,466	122,476
	b	270,423	187,521	227,645	179,927	242,757	266,561	185,712	296,129	141,361

P L A C E B O G R U P P E

		038	040	042	044	046	048
E 2	a	16,1	21,6	12,4	43,1	22,1	15,7
	b	24,0	23,4	17,8	23,0	23,8	14,8
PRL	a	10,637	5,422	5,722	6,125	5,034	5,715
	b	10,120	6,573	25,335	6,017	4,781	4,287
FSH	a	1884,917	1368,453	1114,509	339,526	827,585	997,422
	b	1821,040	1318,330	1325,194	325,743	761,420	944,601
LH	a	347,558	162,095	254,703	105,227	95,616	224,315
	b	342,738	281,941	261,831	126,645	82,363	203,344

HORMONGRUPPE

		001	003	005	007	009	011	013	015	017
E 2	a	14,9	22,0	6,8	16,4	150,0	30,0	10,9	49,4	16,8
	b	15,5	18,4	11,1	25,3	22,8	42,2	14,0	15,5	18,6
PRL	a	16,253	13,392	2,821	8,321	6,300	3,088	15,969	24,728	10,416
	b	10,022	10,404	5,063	16,219	4,312	4,725	10,160	27,091	7,078
FSH	a	1384,288	1057,378	1071,349	1162,172	313,600	1399,728	1297,882	280,225	1384,670
	b	1082,887	726,742	1032,929	92,774	674,875	1295,051	1120,872	565,933	1144,548
LH	a	296,566	146,722	185,688	195,317	241,491	268,566	400,949	52,837	209,123
	b	204,215	129,854	196,910	57,441	94,411	167,350	238,677	111,672	202,767

		019	021	023	025	027	029	031	033	035
E 2	a	36,4	16,4	8,0	23,1	16,9	16,1	18,8	15,0	27,5
	b	17,2	14,4	14,7	21,4	15,1	16,1	29,3	25,9	23,3
PRL	a	5,771	9,295	4,867	5,962	8,674	13,007	3,778	4,229	3,085
	b	7,289	18,170	7,500	5,369	11,238	10,637	9,774	5,729	3,915
FSH	a	1294,493	1413,319	1439,437	1179,234	1500,065	1773,474	1146,579	1138,715	487,691
	b	828,061	1153,698	1052,474	920,606	1421,023	1884,917	1125,688	1818,217	374,592
LH	a	270,423	269,384	198,600	165,959	294,358	315,831	284,922	212,364	154,479
	b	187,087	260,380	134,359	141,145	300,268	347,558	291,214	283,239	161,324

H O R M O N G R U P P E

		037	039	041	043	045	047
E 2	a	17,3	136,3	14,5	110,3	267,5	22,3
	b	22,8	80,1	30,4	25,3	66,0	16,3
PRL	a	4,032	8,230	11,551	9,821	14,690	3,277
	b	4,562	8,909	13,158	7,233	14,721	4,651
FSH	a	1406,314	123,517	1182,825	1200,624	118,748	1088,566
	b	1717,208	137,513	1593,725	1464,632	1113,443	732,213
LH	a	211,631	35,762	373,293	244,438	55,333	165,657
	b	274,412	44,352	433,372	315,379	83,466	181,747

		049	051	053	055	057	059
E 2	a	13,7	18,7	85,7	61,8	22,3	10,8
	b	11,3	15,3	21,1	21,7	21,4	126,1
PRL	a	7,445	6,064	15,948	10,808	8,123	6,619
	b	10,151	8,174	4,738	6,135	9,641	7,995
FSH	a	287,012	1564,841	1270,101	883,876	1066,656	287,572
	b	1338,401	1543,724	1169,619	917,422	1353,343	311,695
LH	a	276,567	210,764	209,901	358,938	354,030	46,365
	b	249,477	254,213	362,517	387,133	345,426	88,469

DANKSAGUNG

Besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Adolf E. Schindler für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, die Unterstützung während der Durchführung der Untersuchungen und die gynäkologischen Untersuchungen.

Mein herzlicher Dank gilt ebenso Herrn Professor Dr. Erich Körber, der die Durchführung der Untersuchungen in seiner Abteilung ermöglicht hat und mir bei der Einarbeitung in das Thema aus zahnärztlicher Sicht hilfreich zur Seite stand.

Für die Anleitung zur Zytodiagnostik sei allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Zytologie-Labors der Universitäts-Frauenklinik, Tübingen gedankt.

Mein Dank gilt ebenso den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der endokrinologischen Laboratorien der Universitäts-Frauenklinik, Tübingen für die Anleitung zur Serumgehaltsbestimmung der Hormone.

Für die Anleitung und Einarbeitung in das Gebiet der Datenverarbeitung und statistische Auswertung sei Herrn Schill vom Rechenzentrum der Universität Tübingen herzlich gedankt.

LEBENSLAUF

Am 15.11.1946 wurde ich, Wolfgang Pielsticker, als Sohn des Hans Pielsticker und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Rassier, in Bielefeld geboren.

Von 1953 bis 1956 besuchte ich die Volksschule in Bielefeld und wechselte im September 1956 auf das Helmholtz-Gymnasium in Bielefeld.
Am 2.11.1966 erlangte ich dort die allgemeine Hochschulreife.

Am 3.1.1967 erfolgte die Einberufung zur Bundeswehr. Nach 15-monatigem Wehrdienst wurde ich am 31.3.1968 entlassen.

Nach 6-monatigem Bau-Praktikum nahm ich zum Wintersemester 1968/1969 das Studium für Hoch- und Tiefbau in Hannover auf, daß ich nach einem halben Jahr beendete, um zum 1.4.1969 eine Zahntechnikerlehre in Bielefeld zu beginnen.

Das Zahnmedizinstudium nahm ich in Tübingen zum Wintersemester 1974/1975 auf. Am 17.9.1975 legte ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung mit der Note "gut" ab. Die zahnärztliche Vorprüfung bestand ich am 16.3.1977 mit der Note "sehr gut".
Am 19.12.1979 beendete ich das Zahnmedizinstudium mit der zahnärztlichen Prüfung mit der Note "sehr gut".

Seit dem 1.1.1980 bin ich als Wissenschaftlicher Angestellter an der Abteilung für zahnärztliche Prothetik am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde in Tübingen beschäftigt.